



Option Bio

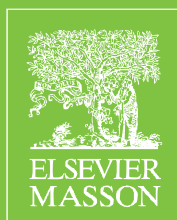


**Volume 27, Issues 549–550,
Pages 1-29
(September 2016)**

 LEMONDEDESPHARMACIENS

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/LEMONDEDESPHARMACIENS)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)



OptionBio

L'actualité du praticien biologiste

n° 549-550 | septembre 2016 | 11 €

à la une

Dissémination des tests de dépistage : les biologistes inquiets pour la santé publique

Les doctors tests sont-ils en passe d'être proposés par d'autres professionnels de santé que par les seuls biologistes médicaux ? Cet été le gouvernement est revenu à la charge en externalisant des tests rapides, hors du giron de la biologie médicale afin d'absorber le stock des patients non diagnostiqués et encore non dépistés. Il a fait paraître au journal officiel (JO) du 5 août deux arrêtés datés du 1^{er} août 2016, qui ne tiennent pas compte des garde-fous émis par la commission nationale de biologie médicale dans son avis.

Republié au JO du 5 août ? Un premier arrêté sur les tests de recueils et traitement de signaux biologiques (TRSB) à visée de dépistage ou d'adaptation thérapeutiques que le ministère intègre dans l'exercice de plusieurs catégories de professionnels de santé, sans toutefois préciser la date d'entrée en application. À cette dissémination, s'ajoute la diversification de l'offre de dépistage à laquelle procède le second arrêté sur les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Là, le texte étend au milieu médico social et associatif la possibilité, à compter du 1^{er} septembre 2016, de leur utilisation

gratuite pour les populations cibles. But ? Étendre le dispositif de dépistage de différentes maladies transmissibles. Un élargissement des possibilités de réalisation qui vient s'ajouter à celles de la commercialisation des kits d'autotests de dépistage du VIH dans les pharmacies. Ultra-médiatisée par Marisol Touraine, leur mise en vente au comptoir, a débuté en septembre 2015 avec 80 000 exemplaires



Marisol Touraine lors du lancement d'un an de la vente des autotests du VIH à la pharmacie Masséna à Paris

mis à disposition. La ministre de la Santé avait présenté l'opération, lors d'un déplacement dans une pharmacie du boulevard Masséna à Paris, comme étant un des leviers supplémentaires dans la lutte contre l'épidémie de Sida (voir OB n° 532). Les lobbys des pharmaciens d'officine et de la communauté gay n'ont donc, guère eu, semble-t-il, de difficulté à nouveau pour obtenir la publication

... suite page 3

focus

Les biologistes médicaux unifiés au sein des instances de la nouvelle agence du DPC

La gouvernance du développement professionnel continue (DPC) vient d'être réformée cet été. Le décret n° 2016-942 du 8 juillet, paru au JO du 10 juillet, issu de la loi de santé crée l'Agence nationale du DPC, qui succède à l'OGDPC. Outre que la réforme instaure une obligation triennale, qui peut être satisfaite par un engagement dans une démarche d'accréditation, le texte révisé l'architecture du pilotage du dispositif. Les biologistes médicaux (BM), jusqu'alors répartis au sein des commissions scientifiques indépendantes (CSI) des médecins et de pharmaciens, obtiennent une CSI de biologistes médicaux qui unifie la discipline et lui permettra de statuer sur le niveau de qualité scientifique et pédagogique des actions. Il revient aussi à la BM de disposer d'une section professionnelle au sein du conseil de gestion de la nouvelle ANDPC dont la présidence a été confiée au cardiologue Jean-François Thébaud et la direction générale à Michèle Lenoir-Salfati de la DGOS. La mise à disposition des BM d'une structure qui les réunit au sein du nouveau dispositif de formation continue, répond à une revendication du syndicat des biologistes (SDB). Si cette évolution paraît concevable dans la logique du DPC, elle laisse toutefois dubitatif Jean Canarelli, responsable de la commission biologie

au conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM). Car à ses yeux elle se produit dans un contexte menaçant de reconstitution de la biologie française où 40 % des laboratoires de biologie médicale (LBM) a basculé dans les mains de grands groupes financiers, internationaux, des chaînes de LBM poussées à grande échelle. En industrialisant l'exercice ces opérateurs font planer un risque de disparition de la discipline. « *Le fait d'être médecin ou pharmacien, dit-il, nous garantit dans notre diplôme. Mais si on se dirige vers une BM individualisée on va voir arriver dans quelques années des BM non médecins non pharmaciens. Avec la CSI c'est un pas de plus dans cette voie puisqu'on essaie de faire disparaître les médecins et pharmaciens biologistes en pensant qu'ils deviennent des BM. Sauf que derrière ce vocable, parti comme c'est, on va faire rentrer à terme des gens qui ne sont ni médecins, ni pharmaciens via toutes les autres voies d'accès à la profession telle que directeur de centre de référence pas forcément médecin ou pharmacien BM, professeur d'université à la tête d'un pôle de BM sans être BM. Dans des pays d'Europe où la biologie est faite par des scientifiques comment va-t-on les empêcher d'accéder à la BM Française ?* »

SERGE BENADERETTE

actualités

Professionnelles, IDIV, Santé publique, biomed... 4

formation

biologie médicale

32^e colloque ACORATA

L'obligation de prestation de conseil en biologie médicale

- Conduite à tenir devant une hyperlymphocytose de gastro-entérites 13
- Conduite à tenir devant la découverte de blastes 17
- Conduite à tenir devant une suspicion de syndrome myélodysplasique 19
- *Helicobacter pylori*: actualités et nouvelles recommandations thérapeutiques 21
- Quel bilan doit-on effectuer devant une suspicion de maladie auto-immune hépatique ? 23

pratique

La fièvre récurrente mondiale revient en Europe 27

gestion

Droit 29

partenaires

Produits 30

guide

Petites annonces 31



PAIEMENT
ÉCHELONNÉ :
16,08 € / mois
seulement

18 numéros par an

LE  DE VOTRE ABONNEMENT

La revue et les archives accessibles 24h/24h, en version numérique, sur le site EM-Consulte.com

OptionBio, c'est :

- le **journal de l'actualité du biologiste praticien**
- un **magazine pratique et efficace** qui vous accompagne au quotidien.
- la « **Une** » : tous les mouvements de la profession et de la stratégie de ses représentants.
- l'**actualité scindée en plusieurs classes** : professionnelle, IDIV, biomed, agenda....
- une **partie formation**.
- un **partage d'expériences** : pour accompagner la pratique, des cas cliniques pluridisciplinaires présentés lors des congrès.
- une rubrique **gestion** dont l'accréditation.

BULLETIN D'ABONNEMENT 2016

R16AUT0114

À RETOURNER OU À FAXER À ELSEVIER MASSON :
SERVICE CLIENTS – 62 RUE CAMILLE DESMOULINS
92442 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX FRANCE
FAX : + 33 1 71 16 55 77

Oui, je souhaite m'abonner à
OptionBio (18 n°/an).

→ Je choisis mon mode de règlement :

☐ Je choisis le paiement comptant :

☐ Chèque bancaire ou postal (à l'ordre de Elsevier Masson)

☐ Carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard / Master Card

N°

Cryptogramme visuel (3 derniers n° au dos de votre CB) : n° Expire fin :

Date et signature :

☐ Je choisis le paiement échelonné :

Je règle la somme de :€ TTC par mois

Je remplis l'autorisation de prélèvement automatique ci-dessous :

ICS
FR56ZZ335398

N° de mandat unique (sera rempli par Elsevier Masson)

* Offres réservées aux nouveaux abonnés particuliers
valables jusqu'au 31 décembre 2016.

INFORMATIONS PERSONNELLES

Votre spécialité (obligatoire) :

Votre e-mail (obligatoire) :

Le recueil des informations dans le cadre de ce document vise à
une utilisation à des fins commerciales par Elsevier Masson SAS
et ses partenaires commerciaux.

☐ En cochant cette case je m'oppose à la réutilisation de mes
données à des fins commerciales.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition
au traitement des données qui vous concernent, et ce, sans frais
et sans justification, auprès du responsable du traitement :
Elsevier Masson SAS - Service clients - 62 rue Camille Desmoulins
- 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex.

☐ Mme ☐ Mlle ☐ M

Nom : _____ Prénom : _____

Adresse : _____

CP : Ville : _____

NOM ET ADRESSE DU CRÉANCIER :
ELSEVIER MASSON SAS
62 rue Camille Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex
RCS Nanterre B 542 037 031

NOM ET ADRESSE
DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR
DU COMPTE À DÉBITER :

Numéro d'identification international du compte bancaire – IBAN :

Code International d'identification de votre banque – BIC :

Paiement :

☒ récurrent/répétitif ☐ ponctuel

Date et signature

(obligatoire) :

Merci de renvoyer cette autorisation de prélèvement en y joignant un relevé d'identité bancaire (RIB) ou postal (RIP) ou de compte d'épargne (RICE). Le montant du prélèvement indiqué ci-dessus est valable pour une durée d'un an. Il est susceptible d'être revu à la hausse au terme de chaque année d'abonnement. Sauf notification de votre part, votre abonnement sera reconduit.

Toute la revue et le détail de nos offres sur : www.elsevier-masson.fr/revue/ZOB



Président et directeur de la publication :

Daniel Rodriguez

Éditeur : Elsevier Masson SAS

Société par actions simplifiée à associé unique au capital de 47 275 384 euros, RCS Nanterre B542 037 031 62, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux, France. Tél. : composer le 01 71 16 suivi des quatre chiffres de votre correspondant. Standard : 01 71 16 55 00. <http://france.elsevier.com>

Directrice des revues professionnelles

Rédactrice en chef :

Yasmina Ouharzoune
> y.ouharzoune@elsevier.com

Assistance éditoriale :

Gilles Hernandez (Humancom)

Assistante de la rédaction :

Virginie Riou [54 53] > v.riou@elsevier.com

Publicité : Nicolas Zarjevski [51 38]

> n.zarjevski@elsevier.com. Fax: 01 71 16 51 51.

Coordination trafic publicité :

Brigitte Delort [53 01] > b.delort@elsevier.com

Petites annonces : Nathalie Gérard

> n.gerard@elsevier.com

Tél. : 01 71 16 51 32. Fax: 01 71 16 51 51.

Responsable marketing : Sonia Tadjdet [58 60]

> s.tadjdet@elsevier.com

Abonnements :

Tél. : 01 71 16 55 99. Fax: 01 71 16 55 88.

> <http://www.em-consulte.com/infos>

PAO, Maquette : Humancom, Paris

Impression : Lescure Théol, 27 Douains.

CPPAP : 0117 T 81167

ISSN : 0992-5945. Dépôt légal : à parution

Annonces :

Elsevier Masson 12 - 2^e de couv.
Stago 4^e de couv.

Comité scientifique :

J. Acar, J. Ingrand, M. Samama.

Conseillers de la rédaction : J.-L. Beneytout,

C. Bertholom, C. Bohuon, P. Bourée, I. Collignon, M. Danis, B. Gouget, A. Gruson, C. Hamberger, C. Huguet, A. Legrand, A. Malmeyrac, B. Poggi, H. Susini de Luca, A. Vassault.



Les écrits n'engagent que leurs auteurs © 2016 Elsevier Masson SAS Tous droits réservés. Cette publication et son contenu sont protégés par le copyright de Elsevier Masson SAS, et les dispositions suivantes s'appliquent à son utilisation : les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un

usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances est obligatoire pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente et toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre Français d'Exploitation du Droit de la Copie (20, rue des Grands-Augustins, F — 75006 Paris). Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières, ou établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution. L'autorisation de l'éditeur est requise pour tous autres travaux dérivés, y compris les compilations et les traductions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour saisir de façon électronique tout élément contenu dans la présente publication, y compris tout ou partie d'un article. Prière de prendre contact avec l'éditeur à son adresse indiquée ci-dessus, à l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, saisie dans un système de sauvegarde, ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable et écrite de l'éditeur. La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

... **Dissémination des tests de dépistage : les biologistes inquiets pour la santé publique**

des textes dès que les contentieux médicaux ont été jugés, notamment sur l'arrêté TRSB. Et il y a tout lieu de penser que dans le sillage de cette mobilisation contre les épidémies, les TROD de l'hépatite B, pour lesquels la HAS a émis le 25 juillet une recommandation pourront débarquer à leur tour. L'autorité de santé préconise leur diffusion en complément du dépistage biologique classique, étant donné que plus de la moitié des 280 000 porteurs du virus ignoreraient leur statut de personne contaminée.

Un marché s'ouvre pour les pharmaciens d'officine

Le premier arrêté d'août sur les tests des recueils et traitement des signaux biologiques (TRSB) reproduit au mot prêt l'arrêté du 11 juin 2013 que le syndicat national des médecins biologistes (SNMB) du Dr Claude Cohen avait fait annuler pour vice de forme. À nouveau la perspective s'ouvre ainsi aux pharmaciens d'officine pour que, moyennant un espace de confidentialité, ils récupèrent le marché des tests rapides. Ils sont sur les starting blocs pour pouvoir proposer à la vente les trois TRSB prévus dans leur cas : ceux de la glycémie, de l'angine, et de la grippe. Une aubaine pour cet hiver ! Les infirmiers pourront se charger de la réalisation du test urinaire et de celui de la glycémie. Les sages-femmes, obtiennent cinq TRSB (test vaginal, test et surveillance des nouveau-nés, test urinaire, glycémie) et deux TROD (VIH hors situation d'urgence et VHC). Les médecins disposent quant à eux de l'intégralité de la panoplie ainsi externalisée. Non soumis à la démarche qualité des LBM qu'accrédite le COFRAC, tous les autres utilisateurs de tests rapides, devront toutefois se plier à une procédure d'assurance qualité (formation préalable, traçabilité, etc.) et attester du respect de la notice d'utilisation du dispositif médical de diagnostic *in vitro*.

Initié par l'ordonnance Ballereau, de janvier 2010 reformant la biologie

médicale ratifiée par la loi du 30 mai 2013, le nouvel arrêté TRSB, reprend ainsi la version du 11 juin 2013, qui avait mis le feu aux poudres chez les biologistes médicaux, mais aussi chez les médecins généralistes (voir OB du 23 juillet 2013 n° 494). Le SNMB l'avait attaqué sur plusieurs plans. D'abord, avec une QPC (question prioritaire de constitutionnalité) contre l'article support L-6211-3 de l'ordonnance législative à l'origine de la dissémination des TRSB hors du champ de la BM, que le conseil constitutionnel a débouté en jugeant l'article conforme (voir sa décision au JO du 5 avril 2014). Ensuite le SNMB a obtenu satisfaction, sur l'arrêté d'application du 11 juin 2013, qui énonce la liste des actes et des professionnels concernés, que le conseil d'État avait annulé pour irrégularité de procédure.

Réalisation des tests rapides : la CNBM a émis des restrictions

La version similaire qui vient de ressortir connaîtra-t-elle le même sort ? D'éventuels contestataires ont 2 mois pour agir à compter de la publication au JO, soit jusqu'au 5 octobre. Ensuite, Marisol Touraine n'a cette fois pas commis la même erreur, en ne refaisant pas l'impasse sur la consultation de la commission nationale de biologie médicale (CNBM) qui avait valu l'annulation. D'autant qu'obligée de recueillir l'avis de la commission, elle n'est pas pour autant tenue de le suivre. Mais elle s'y est prise à 2 fois avant de parvenir à l'installer. Un véritable imbroglio juridique a eu lieu avec l'arrêté nommant les 16 titulaires. Paru au JO du 23 mars 2016, elle a du le republier le 29 juin 2016 pour qu'il soit légal ! Péripéties qui n'ont pas empêché la CNBM présidée par le Pr Jean-Louis Guéant, de cogiter depuis avril sur les arrêtés TRSB et TROD et rendre un avis le 29 juillet. Las ! La ministre s'est assise des- sus. Ce qui suscite des velléités d'action dans les rangs des syndicats de biologistes mécontents de

voir la CNBM jouer les chambres d'enregistrement. Certains font observer que le conseil d'État s'étant prononcé sur la forme, il lui reste à examiner l'arrêté sur le fond. Or là « *les éléments attaqués existent toujours* » disent-ils puisque les experts de la CNBM préconisent de restreindre au maximum l'usage des TRSB et des TROD là où les arrêtés les autorisent sans autres conditions que les basiques procédures d'assurance qualité. Par exemple, s'inquiétant du risque important de faux positifs et faux négatifs, ils recommandent que l'utilisation des tests rapides se limite à certaines conditions géographiques, sociales, etc. À tout le moins, ils préconisent que leur résultat soit vérifié dans les 2 heures par l'un des 4 000 sites des laboratoires de biologie médicale (LBM). Et que la fiabilité des appareils de lecture soit contrôlée tous les ans comme en biologie délocalisée. Quant aux tests rapides oro-pharyngés des angines à streptocoque et de la grippe, ils souhaitent les voir limiter aux médecins. Et ne laisser aux pharmaciens d'officine que le dépistage du diabète. Et encore ! qu'en l'absence de LBM à proximité. Autant de restrictions dont l'arrêté ne tient pas compte. Responsable de la commission biologie à l'Ordre des médecins, Jean Canarelli déplore que les recommandations « *pourtant minimalistes de la CNBM n'aient pas été suivies* ». À la section biologiste de l'Ordre des pharmaciens, où l'on est conscient de l'intérêt de toucher des populations exposées au risque VIH mais difficile à atteindre, on estime qu'une campagne incitant au dépistage gratuit dans les laboratoires de biologie médicale aurait sans doute été plus efficace. Tel n'est pas le cas, déplore-t-on au syndicat des biologistes (SDB) où depuis longtemps on propose que l'examen de dépistage du VIH soit accessible gratuitement au LBM par la population. |

SERGE BENADERETTE

Journaliste, Paris

serge.benaderette@orange.fr

nosocomialité

Écouvillonnage nasal pré-admission pour détecter le SARM

Soumettre les patients entrants à une recherche du portage nasal de *Streptococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) permet de réduire l'incidence des infections nosocomiales, selon les données d'une étude longitudinale présentée au congrès *ASM Microbe* de l'Association américaine de microbiologie (ASM) à, Boston.

En 2005, le Dr Donna M. Schora, microbiologiste, et coll. (*North-Shore University HealthSystem*) ont élargi leur stratégie de surveillance des infections à SARM aux patients hospitalisés dès l'admission. Un bilan de cette stratégie, arrêté au 31 juillet 2015, a porté sur trois hôpitaux participants, dont les équipes ont collecté et analysé des échantillons d'écouvillonnage nasal dans les vingt-quatre heures de l'admission. Les sujets testés positifs sont placés à l'isolement, reçoivent un traitement antibiotique local (mupirocine) et un bain de chlorhexidine. Les équipes hospitalières impliquées

assurent plus de 90 % d'observance. Un quatrième hôpital s'est joint au système en 2010.

Comparée à une incidence initiale de 8,9 cas pour 10 000 patients-jours, l'incidence de l'infection à SARM est tombée à 3,9 cas dans les 18 mois de l'institution de cette surveillance ciblée étendue à l'admission. Le taux d'infections nosocomiales à SARM pour chaque hôpital - y compris celui inclus en 2010 - a régressé approximativement de 70 % à la fin de la période d'étude du système de surveillance.

Pour D. Schora, cette stratégie, toujours en cours dans les quatre

hôpitaux, a permis de dépister plus de 90 % des porteurs de SARM. Le taux d'infections nosocomiales à SARM a régressé dans le temps et reste toujours supérieur au niveau pré-surveillance, en définitive notre programme SARM nasal, dit-elle, est un moyen efficace de réduire ces infections et continuera de faire partie de notre programme de maîtrise (control) de l'infection. |

Y.-M. D.

source

Schora DM et coll. The impact of MRSA admission nasal surveillance on nosocomial infection: ten years of testing. *ASM Microbe*; June 16-20/6/2016, via Heallo Infectious Disease.

Hommage à Martine Tirouche

C'est avec une grande émotion et une profonde tristesse que nous avons appris le décès de Martine Tirouche. Martine nous a quittés prématurément,



à l'âge de 68 ans, en juillet dernier. Elle a été la rédactrice en chef de la Revue francophone des laboratoires (RFL) et d'Option Bio, deux titres phares de la profession.

Nous garderons de Martine le souvenir d'une professionnelle exceptionnelle respectée par l'ensemble de ses pairs et reconnue dans la communauté des biologistes.

thérapeutique

Percée thérapeutique, un piège pour le médecin ?

En France, des économistes de la santé ont déjà fait remarquer que l'apparition d'un nouveau médicament dans une classe thérapeutique incite des médecins à le prescrire préférentiellement, au détriment d'anciens médicaments, restés aussi efficaces dans la même indication.

Une réflexion similaire est parue aux USA. Dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA), une équipe du Brigham and Women's Hospital de Boston (Aaron Kesselheim et coll.) note qu'un médicament labellisé percée thérapeutique (breakthrough)

— terme utilisé par la FDA dans ses communiqués annonçant l'agrément d'un médicament — peut induire en erreur les prescripteurs quant au bénéfice réel de ce nouveau médicament, et les inciter à prescrire préférentiellement la nouvelle molécule.

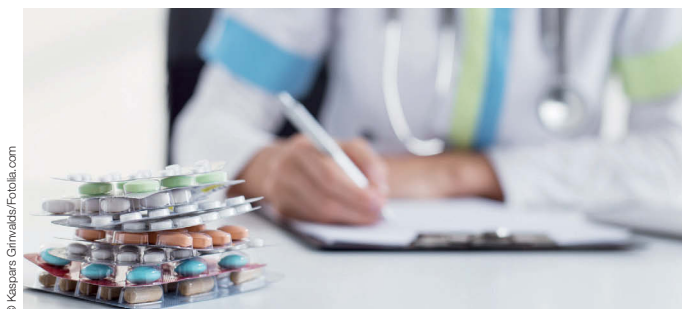
Le terme *breakthrough therapy* est légalement utilisable par la FDA, dans la mesure où l'agence américaine du médicament estime que les *données cliniques préliminaires* d'un nouveau traitement (notamment basées sur la pharmacodynamique) *suggèrent* un avantage par rapport aux médicaments similaires existantes. Or l'équipe de Boston indique qu'une enquête menée auprès de 692 médecins a révélé que la plupart d'entre eux ont une mauvaise interprétation de *breakthrough*. En bref, ils croiraient que le médicament ainsi désigné a apporté les preuves requises par la loi pour attribuer ce terme... alors qu'il s'agit de données préliminaires (dixit la FDA), le nouveau médicament devant encore faire la preuve de sa *breakthrough*... à l'usage en population générale.

Ainsi 9 sur 10 des médecins interrogés ont choisi de prescrire un médicament *breakthrough* plutôt qu'un autre identique [dans ses indications] alors qu'ils partagent le même schéma thérapeutique, les mêmes effets secondaires [sic] et sont également couverts... par l'assurance-maladie. En outre 52 % des médecins croient que de fortes preuves d'efficacité lors des essais cliniques justifient l'appellation *percée*. L'enquête a aussi montré que les prescripteurs manquent largement d'information sur les procédures d'agrément des médicaments de la FDA... |

Y.-M. D.

source

Kesselheim AS, Woloshin S, Eddings W, et coll. Physicians' Knowledge About FDA Approval Standards and Perceptions of the "Breakthrough Therapy" Designation. *JAMA*. 2016;315(14):1516-1518. doi:10.1001/jama.2015.16984



© Kaspars Grivaldis/Fotolia.com

médecine et société

Harcèlement sexuel : dans la médecine aussi

Une enquête effectuée en milieu médical aux USA révèle que 30 % des femmes médecins ont été exposées au harcèlement sexuel (*sexual harassment*) sur leur lieu de travail au cours de leur carrière, les trois quarts ayant subi un préjudice (*bias*) du fait de leur sexe (*gender*) et les deux tiers se disant y avoir été exposées concrètement.

L'étude a été initiée par le Pr Reshma Jaggi : elle est responsable du Service de radio-oncologie à l'École de médecine de l'Université du Michigan (Ann Arbor), et elle dit : « Ceci est le triste rappel du fait que notre société a encore un long chemin à faire avant que nous réussissions l'égalité des genres ».

Pour cette étude plus d'un millier de femmes et d'hommes médecins ont été interrogés, toutes et tous à peu près au milieu de leur parcours professionnel. L'âge moyen était de 43 ans.

Constat : 70 % des femmes interrogées confirment qu'elles ont ressenti un préjudice lié à leur genre (*gender bias*) et 66 % confirment qu'elles en ont souffert (elles en ont fait l'expérience). En comparaison, seulement 22 % des hommes interrogés ont perçu ce *gender bias* et pas plus de 10 % ont reconnu de l'avoir mis en pratique ! Et tout juste 4 % affirment avoir eu l'expérience d'un harcèlement sexuel durant leur carrière...

« Le sentiment de la plupart d'entre nous est que ce type de comportement est une chose du passé. Alors il

est triste de voir combien nombre de femmes relativement jeunes [dans l'enquête] rapportent des exemples de harcèlement et de discrimination, ajoute le Dr R. Jaggi, nous avons besoin de reconnaître à quel degré [prévalence, en fait] le harcèlement sexuel et l'inégalité de genre continuent d'être un problème dans la médecine académique ; nos informations montrent que ce n'est pas une situation inhabituelle, qui reflète un plus large problème sociétal ».

De nos jours, les femmes représentent environ 50 % de tous les étudiants en médecine, soulignent les promoteurs de l'enquête, de ce fait il est essentiel qu'une sensibilisation générale au problème du préjudice lié au genre et aux conduites inappropriées soit entre-



prise. Ils évoquent également une sous-déclaration par les femmes des comportements discriminatoires... Les résultats de cette enquête ont fait l'objet d'un communiqué de presse de l'Université du Michigan. Des données plus complètes ont été publiées par le JAMA¹.

Y.-M. D.

note

1. One-third of female physician-scientists report sexual harassment. Jaggi R, et al. JAMA. 2016;doi:10.1001/jama.2016.2188. Note du JAMA : plus d'information sur rjaggi@med.umich.edu.

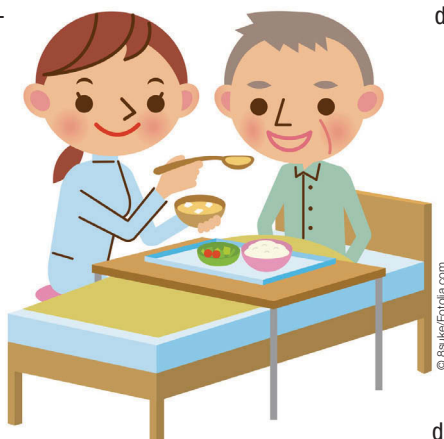
prévention

À l'hôpital inciter les patients à manger

Les patients mangeant moins du quart du plateau-repas de l'hôpital, surtout s'ils sont déjà dénutris, ont un risque significatif de décès dans le mois de l'admission, selon une étude chez 3 000 patients de 56 établissements de santé australiens et néo-zélandais.

L'étude est présentée par le Dr Ekta Agarwal et coll., de l'Institut d'innovation sanitaire et biomédicale de l'Université de technologie du Queensland (Australie) : il s'agirait de la première à montrer qu'une alimentation insuffisante est associée à un haut risque significatif de décès intrahospitalier, quels que soient l'âge, le statut nutritionnel, le type et la sévérité de la maladie des patients.

Les auteurs ont défini la malnutrition par un BMI de <18,5, combiné à un score de modéré à sévère sur une échelle internationale d'évaluation nutritionnelle. Le risque à 30 jours augmente de 2,5 fois, c'est une moyenne, il augmente jusqu'à quatre fois lors d'un tri-



mestre d'hospitalisation. Chez des patients apparemment non dénutris, le constat d'une consommation de moins de 25 % des rations servies par l'hôpital est un signal d'alarme : il concerne 20 % des patients.

Cette faible consommation au cours des malades lors d'un long séjour favorise une malnutrition/dénutrition qui augmente le risque d'infection, prolonge la durée du séjour hospitalier, le risque de réadmission et de décès.

Les patients recevant les rations adéquates de l'hôpital deviennent anorexiques pour diverses raisons : nature des symptômes ou de la maladie, influence du traitement, environnement

hospitalier, peu d'appétence pour les aliments servis (et leur présentation !), repas servis trop tôt ou trop tard par rapport à leurs habitudes...

Il est donc indispensable d'enregistrer la quantité de nourriture ingérée après chaque repas, souligne le Dr Agarwal, et les patients qui mangent moins du quart de la nourriture servie doivent bénéficier d'une prise en charge nutritionnelle. Or son étude a montré que 21 des hôpitaux enquêtés ne pratiquent pas d'enquêtes nutritionnelles des patients pour prévenir le risque de malnutrition/dénutrition. Il existe bien un risque de malnutrition dans certains hôpitaux des deux pays.

Y.-M. D.

source

Queensland University of Technology, via <http://medicalxpress.com/news/2016-04-hospital-patients-small-meals-death.html>.

Diabète : dépister autrement

Dans une étude publiée par les *Proceedings of National Academy of Sciences* (PNAS), des chercheurs israéliens (Ruth Shemer, Hebrew University; Benjamin Glaser, Hadassah Medical Center) décrivent un nouveau test sanguin qui pourrait dépister précocement un diabète et d'autres affections.

La technique, présentée sous le titre *Identification of tissue specific cell death using methylation patterns of circulating DNA*, a été testée chez plus de 300 patients, avec des résultats positifs.

Les auteurs expliquent que les cellules en apoptose d'un organe relarguent de l'ADN dans la circulation, ce qui peut correspondre à une maladie au stade précoce. Le test israélien détecte dans cet ADN la méthylation, modification biochimique qui permettrait d'identifier des cellules spécifiques, du fait que l'on sait aujourd'hui détecter l'ADN circulant en provenance de divers tissus. Il s'agit d'une technique sensible pour détecter l'apoptose cellulaire de tel tissu, disent les auteurs, outre le diabète, ils citent : la pancréatite, le cancer du pancréas, le traumatisme crânien et la sclérose en plaques.

Source : *Diabetes.co.uk*



diabétologie

Sebia : marquage CE pour l'HbA1c en électrophorèse

Sebia, leader mondial du diagnostic en électrophorèse capillaire, obtient le marquage CE de son test HbA1c en électrophorèse capillaire pour diagnostic du diabète, technique jusqu'à présent utilisée pour le suivi du patient.

On peut désormais y recourir pour le diagnostic dans les LBM équipés des systèmes Sebia : Capillarys 3 TERA, Capillarys 2 Flex Piercing, Minicap Flex Piercing, dans les pays où le marquage CE est requis. Il s'agit d'un test qualitatif de dosage de l'HbA1c. Le test HbA1c quantitatif, de Sebia est marqué CE pour le suivi du patient diabétique depuis 2011. Benoît Adelus, PDG de Sebia, s'est réjoui d'avoir obtenu le marquage CE pour l'HbA1c en électrophorèse capillaire : « Avec cette certification, nous franchissons une étape décisive dans la commercialisation de nos technologies au niveau mondial et ciblons désormais des marchés d'envergure où le diabète se développe rapidement, tels les États-Unis. Nous ciblons également la Chine où le nombre

de diabétiques a très fortement augmenté ces dernières années ».

« Aux USA, rappelle-t-il, 40 % des adultes sont prédiabétiques et 14 % ont un diabète de type 2 ».

« L'utilisation de l'électrophorèse capillaire pour le dépistage de routine de l'HbA1c a considérablement amélioré l'organisation des analyses, estime le Pr Garry John, biochimiste clinicien à l'Hôpital universitaire de Norfolk et Norwich (Royaume Uni), cité par Sebia. Grâce à la haute résolution des différents variants de l'hémoglobine par l'électrophorèse capillaire, il est possible de se baser sur l'analyse rapide des profils et des données afin de réduire le temps nécessaire aux techniciens de laboratoire pour valider les analyses. De plus, la mesure

de l'HbA1c est plus confortable pour les patients, dans la mesure où ils n'ont pas besoin d'arriver à jeun au moment du prélèvement ».

Rappel : l'OMS recommande l'utilisation de l'HbA1c pour le diagnostic du diabète. Une valeur d'HbA1c supérieure ou égale à 48 mmol/mol en unités IFCC/SI3 (6,5 % en unités NGSP : *National Glycohemoglobin Standardization Program*) peut être utilisée comme seuil de diagnostic du diabète. La technique peut également aider à l'identification de patients susceptibles de développer un diabète, c'est-à-dire encore au stade de prédiabète. |

Y.-M. D.

source
Sebia. www.sebia.com

La migraine avec aura, migraine à risque

Les patients ayant des migraines avec aura ont trois fois plus de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) cardio-embolique et deux fois plus de risques d'AVC thrombotique, vs les migraineux sans aura, selon la communication présentée par Souvik Sen (neurologue, *University of South Carolina*) à l'*International Stroke Conference* à Los Angeles. L'étude présentée a analysé les données d'*Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), enquête sur la relation entre migraines avec et sans aura et différentes formes d'AVC chez 12 844 sujets. Chez ceux-ci, 12,7 % avaient des migraines, dont 29 % avec aura. Entre 1987-1989 et 2012, 817 AVC ischémiques ont été diagnostiqués, dont 51 % d'origine thrombotique, 27 % d'origine cardio-embolique et 22 % d'origine lacunaire. Globalement, le risque d'AVC était plus élevé chez les sujets migraineux avec aura par rapport aux migraineux sans aura, surtout pour les origines thrombotique et cardio-embolique. Ceci confirme les données existantes sur ces deux risques et justifie la mise en place d'une prévention chez les migraineux.

7

Anticorps contre des biosimilaires !

Au congrès de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) à Londres, le Dr Daniel Nagore (Progenika Biopharma) a mis en garde les rhumatologues sur la tentation de remplacer l'infliximab par ses copies génériques, ou biosimilaires si les patients produisent des anticorps, ou inhibiteurs, contre le produit princeps (Remicade®, Janssen Biotech). En effet, les biosimilaires de l'infliximab, biothérapie active dans la polyarthrite rhumatoïde, peuvent aussi déclencher la formation d'inhibiteurs. Les inhibiteurs anti-infliximab semblent stimuler la clairance et l'excrétion de la molécule, d'où une réponse insuffisante au traitement et risque d'effets indésirables. Donc infliximab et biosimilaires nous confrontent au même problème, dit le Dr Nagore, qui base son expérience sur le suivi de 250 patients porteurs de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite. En résumé, 50, 4 % des patients traités par infliximab étaient positifs pour des inhibiteurs tandis que tous les patients recevant des biosimilaires avaient des inhibiteurs, également contre l'infliximab.

Information :
www.eular.org

santé/environnement

Pollution de l'air, facteur de risque cardiovasculaire

Si la pollution aérienne est en elle-même un facteur de risque de pathologies respiratoires principalement, il est un constat peu connu : hyperglycémie, hypercholestérolémie et autres facteurs de risque cardiovasculaire reconnus peuvent être aggravés par l'exposition à la pollution de l'air, notamment chez le diabétique.

Une étude sur ce constat est présentée dans le *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* par une équipe du Centre médical universitaire de Beer Sheva en Israël.

Comme la pollution de l'air est liée aux facteurs de risque cardiométaboliques, son exposition permanente chez nombre de sujets donne des raisons de préoccupation, et de ce fait, même de petites modifications de la glycémie ou de la cholestérolémie peuvent contribuer à augmenter le risque de cardiopathie, résument les chercheurs.

Dans une étude rétrospective de population, l'équipe médicale a repris les données de 73 117 adultes israéliens, dont 36 % diabétiques, suivis de 2003 à 2012, pour déter-

miner l'action à court et à moyen terme de l'exposition aux particules fines de pollution sur le glucose sérique, l'HbA1c, les triglycérides, les HDL et le LDL.

L'exposition aiguë aux particules d'un diamètre de moins de 10 µm ne semble pas liée aux taux de glucose, de triglycérides, de HDL ou de LDL. Cependant l'exposition à moyen terme (3 mois) aux particules entre 10 et 2,5 µm est liée à l'augmentation du glucose, du LDL et des triglycérides et à une baisse du HDL. Chez les patients diabétiques, il existe le lien le plus fort entre les particules fines et l'augmentation de l'HbA1c : 3,58 % pour les particules de < 10 µm de diamètre et 2,93 % pour un diamètre de < 2,5 µm ;



© Fotos553/Fotolia.com

et du LDL (2, 37 % pour les particules de < 10 µm de diamètre et 1, 54 % pour les particules de < 2,5 µm de diamètre). Logiquement les diabétiques ont le lien le plus fort entre l'exposition aux particules et l'augmentation du taux d'HbA1c. On peut conclure de cette étude que l'exposition cumulée à la pollution de l'air au long de la vie peut favoriser l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. |

Y.-M. D.

source

Yitshak Sade M et coll. J Clin Endocrinol Metab. 2016 ;doi:10.1210/jc.2016-1378.

thérapeutique

Loperamide : une alerte de la FDA

La Food & Drug Administration a publié une mise en garde (drug safety communication) concernant le loperamide, à propos du risque d'événements cardiaques indésirables sérieux, à risque léthal, en cas d'usage de fortes doses de cet anti-diarrhéique.

La FDA rappelle que le loperamide est vendu aux États Unis en pharmacie, soit accessible en achat direct (OTC : over-the-counter), soit sur prescription, et on le trouve sous des marques génériques ou sous son nom d'origine

(Imodium® A-D, McNeil Consumer Healthcare). On le trouve aussi dans les drugstores.

Dans sa mise en garde, la FDA précise que la posologie maximum approuvée pour le loperamide est de 8 mg pour la formule OTC et de



© Jee007/Fotolia.com

16 mg pour la formule sur prescription. Des quantités plus importantes que celles recommandées [dans l'AMM] seraient une cause possible d'« événements cardiaques inexpliqués incluant un allongement de l'espace QT [une partie symptomatique du tracé de l'ECG-NDLR], des torsades de pointes et autres arythmies ventriculaires, syncope et arrêt cardiaque », écrit la FDA.

La FDA indique bien que l'usage de doses plus élevées que celle recommandées semble en relation

avec une progression vers un abus d'opioïdes et que nombre des événements adverses cardiaques touche des sujets essayant de traiter les symptômes de sevrage des opioïdes ou obtenir *a feeling of euphoria*: une sensation d'euphorie (*sic*).

Mais les sujets qui abusent du loperamide la mélangent souvent avec d'autres médicaments pour augmenter son absorption par la barrière hémato-encéphalique et freiner sa métabolisation, explique la FDA, qui conseille aux

sujets dont la diarrhée dure plus de 2 jours d'interrompre le loperamide et d'appeler leur médecin traitant, surtout en cas de pertes de conscience, de tachycardies, de troubles du rythme cardiaque... Le praticien devra interrompre le loperamide si sa toxicité est suspectée, voire adresser son patient en centre cardiologique si les troubles du rythme ne s'amendent pas. |

Y.-M. D.

source
FDA, 7/6/2016.

infectiologie

La FDA approuve le premier essai clinique évaluant le vaccin anti-Zika

Deux laboratoires pharmaceutiques américains, Inovio Pharmaceuticals et GeneOne Life Science, ont annoncé que la Food & Drug Administration venait d'approuver le lancement du premier essai clinique chez l'Homme, soit la phase 1 (volontaires, étude de l'immunogénicité) du premier vaccin développé contre le virus Zika.

Cette phase 1 devra établir la sécurité, la tolérance biologique et la capacité du vaccin à susciter une réponse immunitaire face à ce vaccin basé sur l'ADN du Zika chez des volontaires sains [détail important : il ne s'agit pas d'un vaccin thérapeutique-NDLR]. Cette phase 1 est surtout le premier essai clinique à évaluer un vaccin anti-Zika humain. Ce vaccin, le GLS-5700, sera administré aux 40 volontaires de l'essai (*trial*) en utilisant un dispositif intradermique permettant de délivrer l'ADN viral. Le GLS-5700 a précédemment fait la démonstration de réponses anticorps et cellules T robustes sur des modèles animaux de l'infection lors des essais précliniques.



En mai 2016, 58 pays et territoires avaient notifié la transmission continue du virus Zika par les moustiques vecteur, l'incidence de l'infection et les complications médicales ne cessent d'augmenter, souligne le Dr J. Joseph Kim, PDG du Laboratoire Inovio. Les promoteurs de l'essai pensent communiquer les résultats de la phase 1 vers la fin de cette année.

Inovio Pharmaceuticals et GeneOne Life Science ont col-

laboré avec des partenaires académiques aux États-Unis et au Canada pour le développement de ce premier vaccin anti-Zika humain. Le consortium ainsi formé a également entrepris de développer un vaccin anti-Ebola et un vaccin anti-MERS (Middle East respiratory syndrome, dû au coronavirus). |

Y.-M. D.

source
communiqué de presse Inovio Pharmaceuticals/ GeneOne Life Science, 8/6/2016.

Un traitement de la maladie cœliaque

Le laboratoire Celimmune (Lebanon, New Jersey) organise un essai de phase 2 de l'AMG 714, anticorps monoclonal humanisé anti-interleukine 15 (IL-15), proposé pour la maladie cœliaque réfractaire de type II (RCD II ou sprue). L'AMG 714 se lie à l'IL-15, estimée responsable de générer des lymphocytes intra-épithéliaux spécifiques de la RCD II. La molécule a été bien tolérée chez des volontaires et des patients porteurs de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis au cours de 4 pré-études. Maladie sans traitement, la RCD II touche environ 1 sujet sur 200 porteurs de maladie cœliaque (intolérance au gluten), après des années d'exposition au gluten, à risque d'entéropathie et de lymphome (risque 50 %), avec un taux moyen de survie de 3 à 10 ans après diagnostic, du fait de diarrhées incurables et/ou de lymphome digestif de haut grade. Précédemment la RCD II a été traitée par la cladribine ou la greffe de moelle osseuse, avec peu de réponse thérapeutique et un risque d'effets indésirables. L'AMG 714 est administré en intraveineux avec régime sans gluten strict.

Information :
www.celimmune.com



© d.uckman76/Fotolia.com

La biopharma israélienne BioLineRx poursuit le développement d'un traitement-candidat pour la maladie cœliaque, conséquence de l'intolérance au gluten, responsable de lésions au niveau de l'intestin grêle et de malabsorption de nutriments essentiels. Il s'agit du BL-7010, un polymère original, qui vient de recevoir le label de dispositif médical de classe IIb de la part de l'Union européenne.

thérapeutique

Maladie cœliaque : traitement en vue ?

Pour Kinneret Savitski, directeur général de BioLineRx, la confirmation de la désignation européenne de ce (futur) traitement innovant [historiquement le premier actif] comme dispositif médical (*medical device*) est particulièrement encourageante : « *Nous préparons actuellement les prochaines étapes de développement du produit, y compris la prochaine étude clinique d'efficacité [chez l'Homme], que nous espérons débiter mi-2016* ».

Parallèlement, le laboratoire poursuit l'évaluation de la molécule en tant que *complément alimentaire*. Cette évaluation est basée sur le fait que la population des intolérants au gluten sans complications cœliaques est environ dix fois plus

importante que la population ayant ces complications, et par ailleurs le délai d'enregistrement d'un complément alimentaire est nettement plus rapide que celui d'un nouveau médicament.

Le BL-7010 est un polymère non absorbé, à prendre per os, conçu pour le traitement de l'intolérance au gluten et plus largement de la maladie cœliaque. Il dispose d'une haute affinité pour les gliadines, les protéines immunogènes de céréales contenant du gluten et responsable des lésions du grêle. La molécule de BL-7010 séquestre les gliadines et les dissimule aux enzymes de dégradation digestives, évitant le relargage de peptides immunogènes. La réponse (auto)immune au glu-

ten s'en trouve considérablement amoindrie.

Le BL-7010 est excrété avec les gliadines par le tube digestif et l'on ne note aucun passage systémique de la molécule. Sa sécurité et son activité ont été démontrées au cours des études précliniques. Un premier essai clinique de phase 1/2 a été réalisé en novembre 2014.

Le BL-7010 a été inventé par le Pr Jean-Christophe Leroux, un spécialiste de chimie suisse de l'Institut des sciences pharmaceutiques de Zurich. BioLineRx en a obtenu la licence mondiale exclusive. |

Y.-M. D.

source

BioLineRx (Tel-Aviv). www.biolinerx.com

pédiatrie

Femme enceinte qui fume, enfant schizophrène ?

Alerte dans l'*American Journal of Psychiatry* : l'exposition prénatale à la nicotine aurait sur le cerveau du fœtus des effets délétères, augmentant la probabilité ultérieure de schizophrénie !

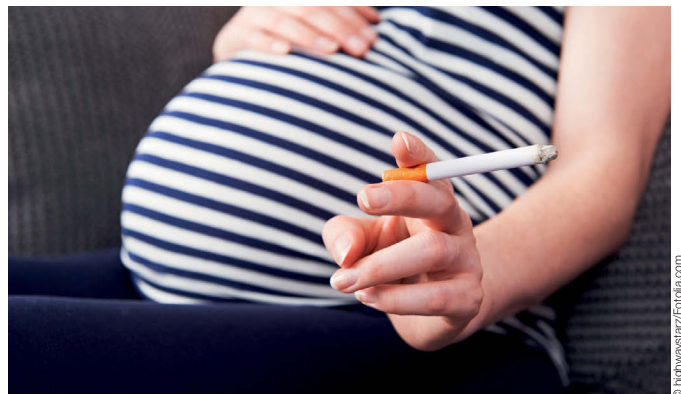
Une étude de l'Unité de recherche clinique en neurosciences de l'Université d'Oulu, en Finlande (Solja Niemelä et coll.) rappelle que la nicotine traverse le placenta vers la circulation fœtale, à de plus fortes concentrations que chez la femme enceinte elle-même ! Elle cible le cerveau fœtal en développement, provoquant des modifications à court et à long terme touchant les fonctions cognitives, la neuromorphologie les neurotransmetteurs et la régulation de l'apoptose neuronale.

Ces effets délétères s'exercent *via* les récepteurs cérébraux acétylcholinergiques/nicotiniques, qui ont un rôle-clé dans la maturation du cerveau, la nicotine étant responsable d'une perturbation de la

transcription des gènes dans les cellules fœtales et d'un stress oxydatif perturbant le développement du cerveau.

Pour vérifier la relation entre exposition prénatale à la nicotine et schizophrénie, ils ont évalué le taux sérique de cotinine (métabolite de la nicotine) des femmes dans leur dossier médical archivé et la prévalence de la schizophrénie de toutes les naissances vivantes en Finlande de 1983 à 1998. Au total, 977 sujets schizophrènes ont été identifiés et appariés à des contrôles.

Constat : les taux les plus élevés de cotinine sont associés à une augmentation du risque de schizophrénie (OR = 3,41 ; 95% IC 1,86-6,24 ; P < 0,0001). Une expo-



© Highwaytartz/Fotolia.com

sition lourde à la nicotine, définie par l'équipe médicale comme des taux de cotinine supérieurs à 50 ng/mL, était associée à une augmentation de 38 % du risque de schizophrénie (OR = 1,38 ; 95% IC 1,05-1,82 ; P = .02). Ainsi, concluent les cliniciens finlandais, l'exposition prénatale [du fœtus] à la nicotine est en relation avec l'augmentation de la probabilité de schizophrénie. Compte tenu de la

fréquence du tabagisme durant la grossesse, ces résultats peuvent avoir une importance en santé publique pour obtenir une baisse d'incidence de la schizophrénie. Ils souhaitent que d'autres équipes organisent ce type d'étude. |

Y.-M. D.

source

Niemelä S, et al. *Am J Psychiatry*. 2016;doi:10.1176/appi.ajp.2016.15060800.



thérapeutique

Il fallait y penser : trio d'antibiotiques contre SARM

Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline, ou SARM, est quasi-incontrôlable et constitue dans les pays développés un problème sérieux de santé publique quand il s'agit de lui opposer un antibiotique autrefois actif.

SARM est devenu l'agent le plus courant d'infections acquises à l'hôpital (nosocomiales) aux USA. Une étude récemment parue dans *Nature Chemical Biology* montre qu'il faut recourir à 3 antibiotiques. L'étude (Gautam Dantas et coll., *School of Medicine*, Washington University, St. Louis), soutenue par plusieurs instituts spécialisés des NIH, visait à évaluer l'intérêt et l'efficacité d'une *approche multidrogues* (*drogue* = médicament) contre le SARM. Pour ce faire ont été sélectionnés des antibiotiques agissant de façon synergique, soit 3 classes de bêta-lactamines ayant des cibles antibactériennes différentes (protéines de la paroi, bêta-lactamases) : méropénème, pipéracilline et tazobactam, soit la *formule* ME/PI/TZ. Ce type d'association (*combination*) semble avoir un avenir intéressant contre certaines bactéries antibio-

résistantes à une seule molécule utilisée isolément.

L'équipe a sélectionné une souche de SARM de haute résistance à 23 antibiotiques. La formule ME/PI/TZ s'est montrée plus efficace que n'importe quelle molécule utilisée isolément ou en duo. L'association triple s'est montrée efficace en laboratoire contre un panel de souches de 72 cas cliniques de SARM. Exposant les bactéries à des doses faibles d'antibiotiques pendant 11 jours, les auteurs n'ont observé aucune résistance à la formule ME/PI/TZ, alors que les autres antibiotiques testés, seuls ou en duo, généraient une résistance en 24 heures à 8 jours.

Sur la base de ces résultats, les auteurs ont testé la formule sur des souris infectées par un SARM. Tous les animaux traités ont survécu à l'infection au

moins six jours, ce qui correspond, soulignent les auteurs, au résultat obtenu avec le linézolide, un antibiotique coûteux utilisé dans les infections antibiorésistantes. L'analyse du sang des animaux de l'expérience a confirmé que l'infection avait été éradiquée. La conclusion de cette étude est que cette formule antibiotique semble éviter la constitution d'une antibiorésistance de SARM. Des essais supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si les bêta-lactamines sont efficaces en clinique humaine. En outre, d'autres molécules pourraient être proposées en fonction de leur synergie d'action antibactérienne. I

Y.-M. D.

note

1. Itrat A. et coll. *JAMA Neurol.* on line 07/12/2015. doi:10.1001/jamaneurol.2015.3849

agenda

European society of pediatric endocrinology/ESPE
10-12/9/2016

Paris

www.espe2016.org

European congress of virology/ESCV
14-17/9/2016

Lisbonne

www.escv.org

European congress of cytology
2-5/10/2016

Liverpool

www.britishcytology.org.uk

Parcours de soin & risque infectieux
Société française d'hygiène hospitalière
6-7/10/2016

Lille

www.sf2h.net

EAACI-FAAM/Food allergy & anaphylaxis
13-15/10/2016

Rome

www.eaaci-faam.org

Sommet thérapeutique : migraine & douleur
19-20/10/2016

Chicago

www.paintherapeuticsummit.com

Obesity Week
31/10-4/11/2016

La Nouvelle Orléans

<http://obesityweek.com/schedule/>

Bio-Europe (biotechnologies)
7-9/11/2016

Cologne (Köln)

<https://ebdgroup.knect365.com/bioeurope>

Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques/
World antibiotic awareness week
16-22/11/2016

www.who.int/mediacentre/events/2015/world-antibiotic-awareness-week/event/fr/

Symposium Infectious diseases in children
19-20/11/2016

New York

<http://www.healio.com/meeting/idcnewyork/home>

Biosimilars Europe Congress
22-23/10/2016

Londres

www.researchandmarkets.com/research/mv3gdc/biosimilars

La dernière journée de l'Acorata organisée à Paris avait pour thème cette année « L'obligation de prestation de conseil en biologie médicale ». La matinée était consacrée à l'hématologie, l'après-midi, à des thèmes divers en hépato-gastro-entérologie abordant notamment la conduite à tenir en présence d'*Helicobacter pylori* et devant une suspicion de maladie auto-immune hépatique. En voici les principaux messages.



© CULTURIMAGE SOURCE / BSIP

32^e colloque ACORATA

L'obligation de prestation de conseil en biologie médicale

| Conduite à tenir devant une hyperlymphocytose

Le plus souvent de découverte fortuite, le diagnostic d'une (hyper)lymphocytose repose avant tout sur l'hémogramme avec lecture du frottis sanguin et l'immunophénotypage des lymphocytes périphériques.

Une hyperlymphocytose est définie par une lymphocytose absolue au-dessus du seuil de normalité, celui-ci variant selon l'âge et le sexe :

- Valeurs de référence chez l'homme (2,5 – 97,5 percentiles)

De 16 à 39 ans : lymphocytes 1,3 à 3,9 G/L

De 40 à 69 ans : 1,2 à 3,6 G/L

> 69 ans : 1,1 à 4,1 G/L

- Valeurs de référence chez la femme (2,5 – 97,5 percentiles)

De 16 à 39 ans : 1,4 à 4,0 G/L

De 40 à 69 ans : 1,2 à 3,6 G/L

> 69 ans : 1,1 à 3,9 G/L

Qu'est-ce qu'un lymphocyte « anormal » ?

Un lymphocyte anormal peut être très polymorphe. Il convient de ne plus utiliser les termes de lymphocytes activés, stimulés, dysplasiques ou variants. Il faut préférer le terme « lymphocyte atypique » ET préciser s'il est de type réactionnel, néoplasique ou de nature incertaine, avant de proposer une attitude (examens complémentaires, prise en charge spécialisée...). Devant une hyperlymphocytose réactionnelle : contrôler à 3 mois ;

au moindre doute : confronter à la clinique (âge, syndrome viral, syndrome tumoral ?) et suggérer un immunophénotypage des lymphocytes circulants par cytométrie en flux.

Comment distinguer un syndrome lymphoprolifératif chronique ou une leucémie aiguë lymphoblastique d'une hyperlymphocytose réactionnelle ?

1. Vérifier les alarmes de l'automate (quali/quantitatives)
2. Confirmer/dépister la présence de lymphocytes atypiques de nature réactionnelle ou néoplasique sur le frottis sanguin :
 - Cellules monomorphes ou pléiomorphes ?
 - Taille des cellules ?
 - Rapport nucléo-cytoplasmique ? S'il est très élevé, cela évoque des blastes.
 - Aspect du noyau : régularité, densité chromatiniennne, nucléole ?
 - Aspect du cytoplasme : basophilie, vacuoles, grains, régularité ?

Tableau I. Critères en faveur d'une hyperlymphocytose réactionnelle ou néoplasique.

Hyperlymphocytose	Réactionnelle	Néoplasique
Présentation	Transitoire	Chronique (> 3 mois)
Contexte	Virose Infection bactérienne Tabac Stress	Aucun facteur déclenchant
Lymphocytose	Hyperlymphocytose	Variable
Cytologie	Lymphocytes polymorphes Taille des cellules variable Aspect du noyau : chromatine mûre ± nucléole, contours ± réguliers Aspect du cytoplasme : souvent abondant, souvent basophile non homogène, voire hyperbasophile, ± vacuoles, ± grains cytoplasmiques, renforcement périphérique de la basophilie Grands lymphocytes basophiles : syndrome mononucléosique Lymphocytes à grains Rares atypies lymphocytaires	Lymphocytes monomorphes Atypies morphologiques caractéristiques

Les critères en faveur d'une hyperlymphocytose réactionnelle ou néoplasique sont mentionnés dans le *tableau I*, mais attention aux exceptions !

En cas de suspicion de lymphocytose réactionnelle

Les outils diagnostiques pouvant aider au diagnostic d'une hyperlymphocytose réactionnelle sont, outre les alarmes des automates et le frottis sanguin, la réalisation de bilans hépatique, inflammatoire et infectieux avec sérologies virales. Le recours aux examens spécialisés en hématologie sera, dans ce contexte, exceptionnel.

Hyperlymphocytose avec syndrome mononucléosique (figure 1)
Elle est définie par la présence sur le frottis sanguin de $\geq 50\%$ de lymphocytes avec $\geq 10\%$ de grands lymphocytes hyperbasophiles.

Elle s'observe dans les situations suivantes :

- mononucléose infectieuse : chez l'enfant ou l'adulte jeune, asthénie, fièvre, angine, adénopathies cervicales, parfois neutropénie et thrombopénie associées ;

- infection à Cytomégalo virus : fièvre, splénomégalie variable, pneumopathie, myocardite, signes neurologiques ;
- rubéole, oreillons, rougeole, varicelle ;
- primo-infection VIH, hépatites virales, *Herpes simplex virus* ;
- autres infections : parasitaires (paludisme, toxoplasmose), bactériennes (rares : brucellose, syphilis).

Hyperlymphocytose sans syndrome mononucléosique

Elle s'observe dans les situations suivantes :

Infections :

- coqueluche : jeune enfant, toux, lymphocytose parfois élevée (15-50 G/L), avec cytologie particulière (aspect de lymphocytes binucléés) ;
- syndrome de Carl-Smith (lymphocytose aiguë infectieuse) : enfant ou adulte jeune avec, parfois, fièvre, rhinopharyngite, gastro-entérite, lymphocytose modérée,
- autres infections bactériennes (rares) : syphilis, rickettsiose, tuberculose.

Asplénisme ou hyposplénisme :

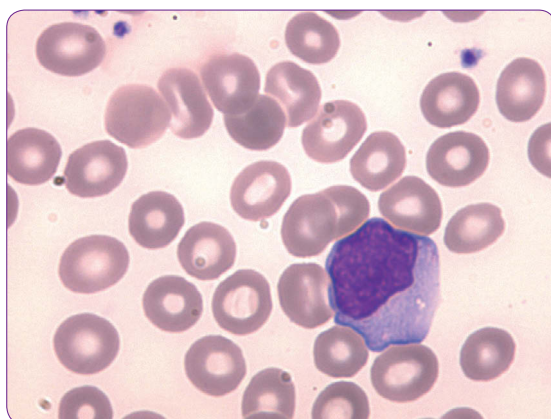
hyperlymphocytose pouvant persister plusieurs mois, associée à une thrombocytose et à la présence de corps de Jolly dans les hématies ± dacryocytes.

Lymphocytose polyclonale à lymphocytes binucléés :

plutôt chez la femme, autour de 40 ans, tabagique (évolution possible vers un lymphome).

Autres :

Maladies auto-immunes, réactions immuno-allergiques aux médicaments, iatrogénique (natalizumab/SEP) ou « lymphocytose banale des urgences » associant polynucléose et lymphocytose polymorphe (colique néphrétique, intoxication éthylique aiguë), stress (traumatisme, exercice physique), endocrinopathie (maladie d'Addison, hyperthyroïdie, hypopituitarisme), tabac.



| Figure 1. Syndrome mononucléosique

Devant une lymphocytose suspecte

- Vérifier la maturité cellulaire : lymphocytes *versus* lymphoblastes (surtout chez l'enfant).
- Proposer un immunophénotypage des lymphocytes circulants : cet examen caractérise le type de prolifération cellulaire (B, T ou NK), détermine la clonalité de la prolifération lymphocytaire (syndrome lymphoprolifératif chronique B ou SLP-B) et identifie la prolifération lymphoïde (leucémie lymphoïde chronique, phase leucémique de lymphome). S'il s'agit d'une phase leucémique de lymphome, il faut poursuivre les investigations par des examens histologiques et de biologie moléculaire.

La leucémie lymphoïde chronique (figure 2)

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération clonale et une accumulation dans le sang, la moelle, les ganglions et la rate, de cellules lymphoïdes B exprimant le CD5 et bloquées en phase G0 du cycle cellulaire. Les lymphocytes B sont en nombre supérieur à 5 000/mm³. Les cellules lymphoïdes sont de taille petite à moyenne, avec un noyau régulier le plus souvent, une chromatine dense et mottée, un nucléole peu visible, un cytoplasme peu abondant, peu basophile et des ombres de Gumprecht.

L'immunophénotypage est indispensable au diagnostic :

- CD19+, CD5+, CD23+, CD43 +,
- faible intensité : CD20, CD22, CD79b, Ig Kappa ou Ig Lambda de surface,
- CD10 et FMC7 négatifs.

Le score de Matutes doit être établi (tableau II).

Tableau II. Score de Matutes		
Marqueur membranaire	Points	
	1	0
CD5	Positif	Négatif
CD23	Positif	Négatif
FMC7	Négatif/faible	Positif
Ig surface (S Ig)	Faible	Fort
CD22/CD79b	Négatif/faible	Fort

Une LLC typique est définie par un score de Matutes de 5 ou 4. Un score ≤ 2 exclut une LLC (autre syndrome lymphoprolifératif B). Un score de 3 peut correspondre à une LLC, un lymphome du manteau ou une autre leucémie. En cas de doute, la réalisation d'un caryotype s'impose.

Lymphome à cellules du manteau (figure 3)

Les alarmes qualitatives des automates sont peu fréquentes, surtout en l'absence d'hyperlymphocytose et la cytologie, très variée. Dans la forme classique, les cellules sont petites à moyennes, avec un noyau irrégulier, parfois clivé, une chromatine dense et, parfois, un discret nucléole. L'immunophénotypage doit être réalisé, ainsi que la recherche de la cycline D1 par biologie moléculaire.

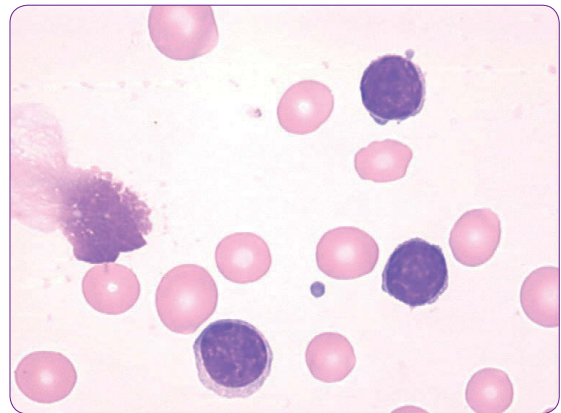


Figure 2. LLC avec ombres de Gumprecht

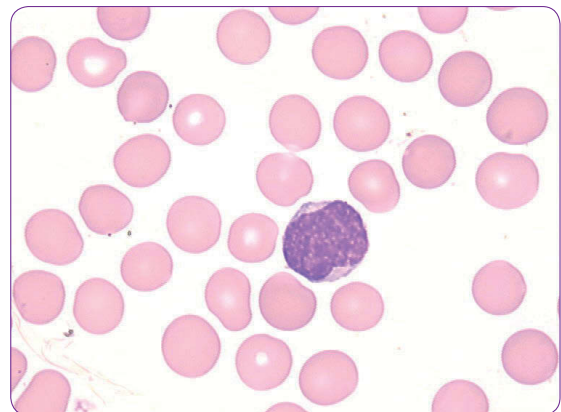


Figure 3. Lymphome à cellules du manteau

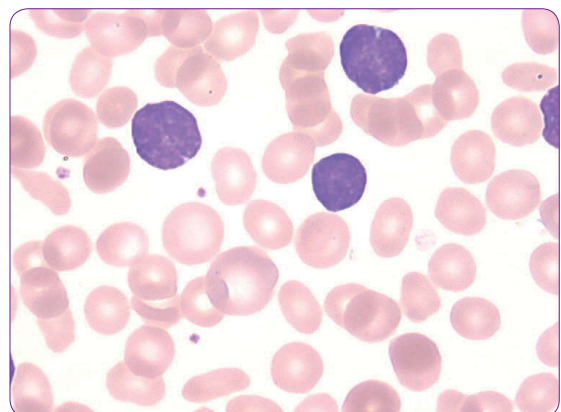


Figure 4. Lymphome folliculaire

Lymphome folliculaire (figure 4)

Les alarmes qualitatives des automates sont rares, mais la cytologie (des formes leucémiques) assez caractéristique : cellules de petite taille, à noyau clivé, encoché, en grains de café et une chromatine dense. Outre l'immunophénotypage, sera effectuée la recherche du gène de fusion *BCL2-IGH*, par biologie moléculaire.

Lymphome de la zone marginale (figure 5)

En phase leucémique, l'aspect morphologique des cellules est polymorphe : petits lymphocytes, prolymphocytes, lymphocytes à différenciation plasmocytaire, lymphocytes villeux... L'immunophénotypage caractérise la prolifération ; un caryotype sanguin avec trisomie des chromosomes 3, 12 et 18 sera fortement évocateur d'un LNH-B de la zone marginale.

Lymphome splénique avec lymphocytes villeux

Les cellules lymphoïdes sont de petite taille, à noyau régulier, parfois excentré, chromatine dense, cytoplasme d'abondance variable présentant des villosités polaires, regroupées à un ou plusieurs pôles de la cellule ; le cytoplasme est peu basophile.

Leucémie à tricholeucocytes (figure 6)

Les tricholeucocytes sont des cellules de grande taille, à noyau arrondi, ovalaire, parfois réniforme, souvent excentré. La densité chromatiniennne est intermédiaire, le nucléole parfois visible. Le cytoplasme est étendu, faiblement basophile, de structure hétérogène avec alternance de zones claires et gris bleuté. Le contour cytoplasmique est irrégulier avec des expansions courtes, à base étroite.

Leucémie à prolymphocytes B (figure 7)

Les cellules sont de taille moyenne à grande, cytoplasme abondant, basophilie peu intense, chromatine intermédiaire, nucléole unique, bien délimité, bien visible.

Autres proliférations lymphoïdes

Leucémie à grands lymphocytes à grains, lymphome T (lymphocytes à fleurs), leucémie à prolymphocytes T, syndrome de Sézary.

Conclusion

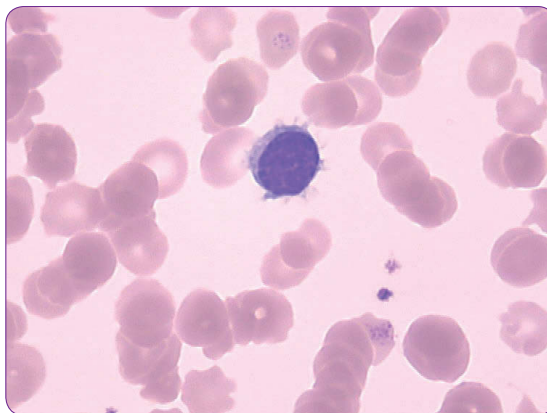
Devant une hyperlymphocytose, il faut avant tout prendre en compte le contexte clinique et la chronicité ; effectuer une analyse morphologique sur frottis sanguin et, en cas de doute sur une prolifération maligne, déclencher les analyses complémentaires, au premier rang desquelles un immunophénotypage lymphocytaire. Les examens de cytogénétique et de biologie moléculaire relèvent du spécialiste. Le degré d'urgence sera fonction du type de SLP-B et de l'importance du retentissement clinico-biologique, en particulier des cytopénies. |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE
biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

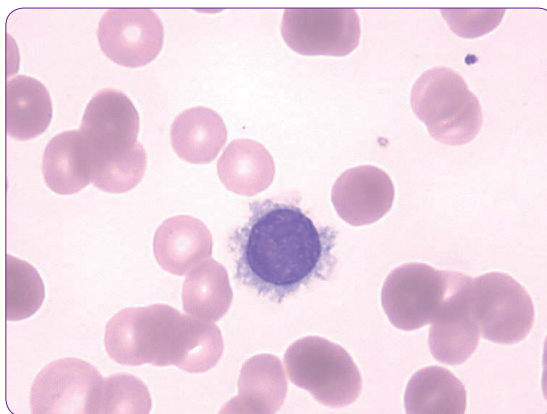
SOURCE

D'après la communication de Édouard Cornet (Caen), lors du 32^e colloque Acorata « L'obligation de prestation de conseil en biologie médicale », Paris, 27 mai 2016.



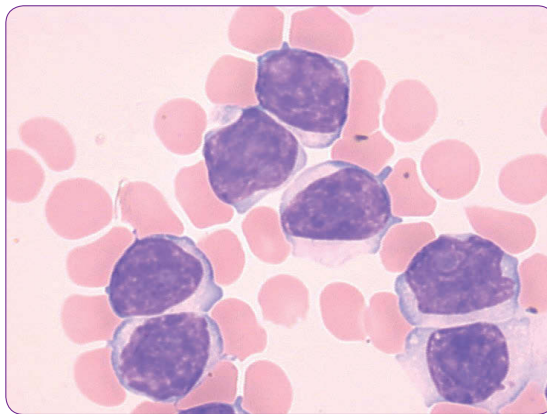
© collection personnelle Michèle Mallet-Edouard Cornet, CHU Caen

Figure 5. Lymphome de la zone marginale à lymphocytes villeux



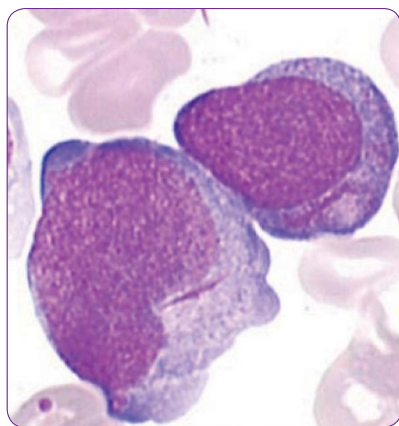
© collection personnelle Michèle Mallet-Edouard Cornet, CHU Caen

Figure 6. Leucémie à tricholeucocytes



© collection personnelle Michèle Mallet-Edouard Cornet, CHU Caen

Figure 7. Leucémie à prolymphocytes B



Blastes avec corps d'Auer

Conduite à tenir devant la découverte de blastes

Les cellules blastiques circulantes sont des cellules immatures, normalement absentes du sang circulant. Leur présence peut avoir plusieurs étiologies : un syndrome myéloprolifératif (SMP), un syndrome myélodysplasique (SMD), une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ou myéloblastique (LAM) ou une régénération médullaire post-aplasie.

Les outils diagnostiques dont dispose le biologiste, dans le contexte de la découverte de cellules blastiques, sont les automates d'hématologie (avec leurs alarmes), la révision microscopique des frottis sanguins, les examens d'hémostase à la recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et le myélogramme. Dans un second temps, se positionnent les examens spécialisés : colorations cytochimiques (myéloperoxydase, butyrate), biopsie ostéomédullaire, immunophénotypage des blastes par cytométrie en flux (intérêt majeur pour les LAL, puis par ordre d'intérêt décroissant, dans les LAM, les SMP, les SMD), la biologie moléculaire et la cytogénétique.

Dépistage de blastes circulants

Il fait suite le plus souvent à une alarme quantitative et/ou qualitative de l'automate d'hématologie, qu'il convient de vérifier par une lecture attentive du frottis sanguin.

Les cellules blastiques, si elles sont présentes, doivent être comptées et leurs caractéristiques cytologiques, précisées : nombre ? Taille des cellules ? Rapport nucléocytoplasmique ?

Aspect du noyau (régularité, densité chromatinienne, nucléole ?)
Aspect du cytoplasme (basophilie, vacuoles, granulations, corps d'Auer, Chediak ?).

Il est également impératif d'analyser les trois lignées sanguines, à la recherche des éléments suivants :

- macrocytose des érythrocytes (SMD) ? Présence de dacryocytes (évocatrice d'une fibrose médullaire) ?
- Anisocytose plaquettaire ? Macroplaquettes ? Plaquettes vides ?
- Signes de dysgranulopoïèse (polynucléaires neutrophiles dégranulés, anomalie de la chromatine, formes de type Pelger) ?

Attention aux confusions possibles entre blastes et lymphocytes : bien vérifier la maturité des cellules (distinction lymphocytes et lymphoblastes, surtout chez l'enfant).

Éléments d'orientation devant une cellule blastique

Le contexte clinico-biologique est essentiel ainsi que l'hémo-gramme objectivant (ou non) l'existence de cytopénies et/ou d'anomalies sur le frottis (cf. tableau I).

Tableau I. Anomalies à rechercher en présence de blastes sur le frottis sanguin et orientations diagnostiques

	LMC	PV	TE	MP	SMD	LMMC	LA
Hb	N ou ↓	↑	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓
Anomalies GR	-	-/+	-/+	Dacryocytes	Macrocytose	-/+	-/+
Plq	N ou ↓	N ou ↑	↑	N ou ↑	N ou ↓ (parfois ↑)		
Anomalies Plq	-/+	-	Anisocytose, plq dystrophiques	-/+	Anisocytose, plq dystrophiques	-/+	-/+
GB	↑	N ou ↑	N ou ↑	variables	↓	N ou ↑	↓ / N / ↑
PN	↑	N ou ↑	N ou ↑	variables	↓	N ou ↑	N ou ↓
Eosinophiles ≥ 1,5 G/l	±	-	-	-	-	±	-/+
Basophilie	> 3 %	-	-	-	-		-/+
Monocytose	Faible	-	-	-	-		-/+
Myélémie	> 20 %						-/+
Blastes	< 5 %	Rares	Rares	Rares	< 20 %	< 5 %	variables
Dysgranulopoïèse	-	-	-	-	++	+	-/+
Érythroblastes	+	-	-	+	-	-	-

LMC: leucémie myéloïde chronique
PV: polyglobulie de Vaquez

TE: thrombocythémie essentielle
MP: myélofibrose primitive

SMD: syndrome myélodysplasique
LMMC: leucémie myélomonocytaire chronique
LA: leucémie aiguë

Hb: hémoglobine
GR: globules rouges

Plq: plaquettes
GB: globules blancs
PN: polynucléaires neutrophiles

En pratique : conduite à tenir

1. Rechercher une (des) cytopénie(s) ? S'enquérir du contexte clinique (antériorités, chronicité...).
2. Observer la morphologie des cellules matures circulantes : dysplasie ?
3. Préciser la morphologie des blastes :
 - Taille / noyau / cytoplasme
 - Granulations +++ / corps d'Auer +++ (leur présence signe une prolifération maligne, de type myéloïde)
 - Myéloperoxydase ?
4. En cas de suspicion de leucémie aiguë :
 - rechercher une CIVD : examens d'hémostase (plaquettes, TP, fibrinogène, monomères de fibrine) en cas de suspicion de leucémie aiguë de type myéloïde. La CIVD conditionne le pronostic immédiat du patient ;
 - rechercher un syndrome de lyse tumorale (examens biochimiques : fonction rénale, potassium...).
5. Orienter vers une prise en charge spécialisée
 - Suspicion de leucémie aiguë : un prélèvement médullaire doit être réalisé en urgence pour lecture du myélogramme (si possible dans les 12 h), immunophénotypage des lymphocytes périphériques (surtout en cas de leucémie aiguë lymphoblastique), examens de cytogénétique +/- de biologie moléculaire.
 - Suspicion de syndrome myéloprolifératif : demander des examens de biologie moléculaire sur sang périphérique (recherches du transcrit de fusion BCR-ABL, de la mutation JAK2, ...)
 - Suspicion de syndrome myélodysplasique : effectuer un prélèvement médullaire pour lecture du myélogramme (critères diagnostiques selon la classification OMS 2008 révisée en 2016), examens de cytogénétique (intérêt pronostique majeur) +/- biologie moléculaire.
 - La leucémie myélomonocytaire chronique est un diagnostic d'élimination (après avoir éliminé les autres syndromes myéloprolifératifs) ; elle est probablement sous-diagnostiquée. Les examens de cytogénétique sont indispensables.

Les urgences en hématologie

- Leucémies aiguës (GB > 50 G/L)
- Thrombopénie (< 50 G/L, surtout < 20 G/L)
- Anémie profonde (selon la tolérance, individu-dépendante)
- CIVD (à rechercher en particulier en cas de suspicion de leucémie aiguë promyélocytaire ou myélomonocytaire)
- Shizocytes

Conclusion

Devant la découverte de blastes sur un frottis sanguin, il importe de disposer du contexte clinique, effectuer une analyse morphologique des cellules (rechercher la présence de granulations et/ou de corps d'Auer, intérêt de la myéloperoxydase) ; signaler sur le compte rendu ces éléments et orienter rapidement, si nécessaire, vers une prise en charge spécialisée pour effectuer un myélogramme. Celui-ci, outre sa valeur diagnostique, permet de guider la prise en charge du patient et la réalisation des examens complémentaires (LA : immunophénotypage – LAL+++/cytogénétique/biologie moléculaire ; SMD : cytogénétique ; SMP : biologie moléculaire). |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE
biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

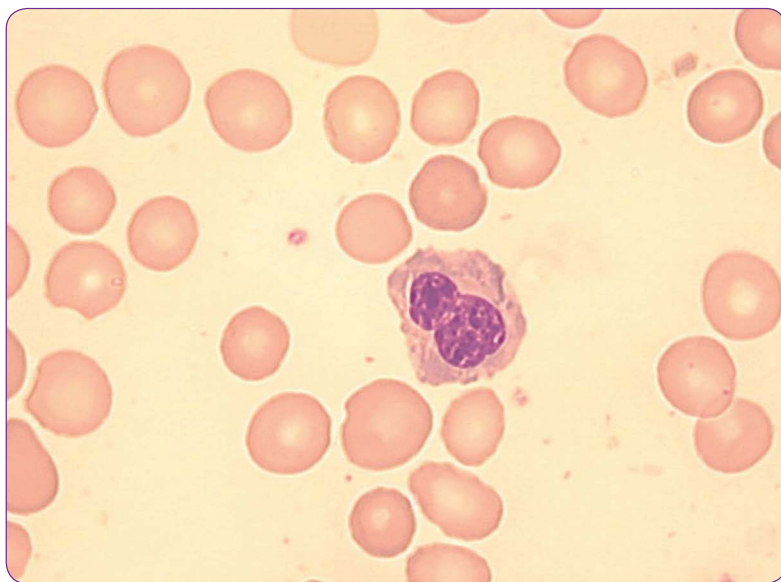
Source

D'après la communication d'Édouard Cornet (Caen), lors du 32^e colloque Acorata « L'obligation de prestation de conseil en biologie médicale », Paris, 27 mai 2016.

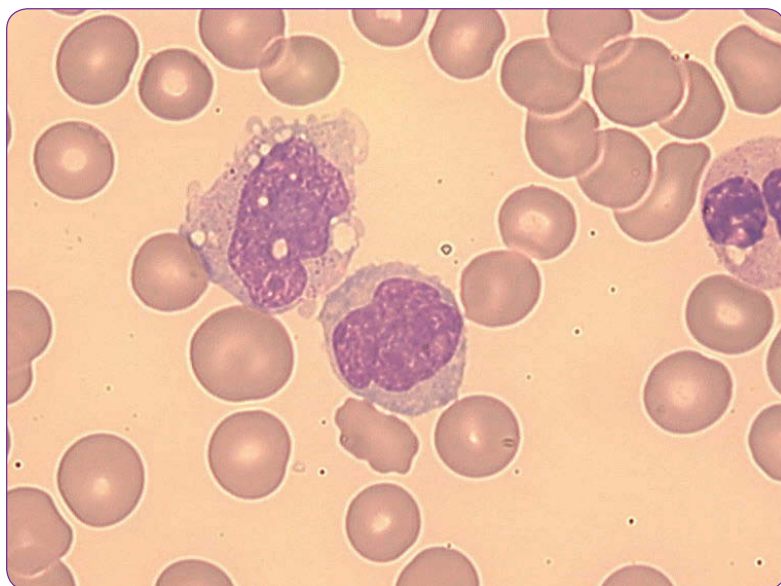


Conduite à tenir devant une suspicion de syndrome myélodysplasique

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies acquises caractérisées par des cytopénies pouvant toucher une ou plusieurs lignées hématopoïétiques, avec des anomalies morphologiques et fonctionnelles des cellules matures. Les SMD sont des maladies chroniques, qui ne guérissent pas ; leur prise en charge est multidisciplinaire associant biologiste, hématologue et gériatre. Le diagnostic cytologique joue un rôle majeur, associé à la cytogénétique (sur le myélogramme) qui permet aussi d'établir un pronostic, dans le cadre d'un projet de soins. Les SMD bénéficient de nouveaux traitements qui constituent une révolution thérapeutique : le lénalidomide, première thérapeutique ciblée dans le syndrome 5 q- et l'azacitidine (Vidaza®) dans les SMD de risque élevé, efficace sur la survie et la qualité de vie des patients.



SMD PNN dégranulé hypolobé



Leucémie myélomonocytaire chronique

Les circonstances de découverte d'un syndrome myélodysplasique sont diverses : découverte de cytopénie(s) sur l'hémo-gramme, consultation pour asthénie, problèmes infectieux, problèmes hémorragiques, consultation pour syndrome tumoral, exploration de maladie dysimmunitaire (polychondrite atrophante, polyarthrite séronégative, dermatoses neutrophiliques (syndrome de Sweet)).

La prise en charge des patients atteints de SMD repose sur les recommandations du groupe francophone des myélodysplasies (www.gfmgroup.org) et sur celles de la HAS (www.has-sante.fr) : ALD n° 2 : syndromes myélodysplasiques « Guide du parcours de soins ».

Syndromes myélodysplasiques : guide du parcours de soins (HAS mai 2015)

Examens complémentaires

Les examens complémentaires indispensables sont les suivants : hémogramme, réticulocytes, analyse cytologique du frottis sanguin, caryotype médullaire avec ou sans hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), FISH si nécessaire, ferritinémie avant la mise en place d'un support transfusionnel. Les principales anomalies évocatrices d'un SMD sur le frottis sanguin sont une poikilocytose (dont la présence de dacryocytes) et une hyposegmentation des polynucléaires neutrophiles (rarement, une hypersegmentation).

Des examens biochimiques complémentaires sont utiles, à visée de diagnostic différentiel dans les formes sans excès de blastes, ou pour éliminer une cause supplémentaire d'anémie (vitamine B12, folates, bilan martial...).

Sont également nécessaires un myélogramme avec coloration de Perls, un typage HLA (en fonction du projet thérapeutique pour le patient) et un phénotypage érythrocytaire complet (car ces patients reçoivent généralement des transfusions itératives).

Les examens recommandés sont un phénotypage par cytométrie en flux à la recherche d'un clone HPN (hémoglobinurie paroxystique nocturne), lorsque le myélogramme est pauvre (diagnostic différentiel avec une aplasie médullaire).

Traitement des SMD :

une avancée majeure ces dernières années

Le traitement des SMD est symptomatique, associant des transfusions de globules rouges, une antibiothérapie (en cas de neutropénie), des concentrés plaquettaires (en présence d'une thrombopénie avec syndrome hémorragique) et des chélateurs du fer, pour prévenir la surcharge en fer (*per os* aujourd'hui). Actuellement sont également proposés des traitements curateurs : chez les patients jeunes (jusqu'à 65-70 ans), une allogreffe de moelle osseuse (systématiquement envisagée chez l'enfant), un agent hypométhylant, l'azacitidine (Vidaza®) dans les SMD de haut risque et le lénalidomide, dans les syndromes 5 q-. Une éducation thérapeutique est également dispensée à tous les patients.

Classification des SMD

La classification OMS de 2008 a été révisée en 2016 (Arber *et al*, *Blood* 2016). Les termes « anémie réfractaire/cytopenie réfractaire » ont été supprimés. Actuellement, la classification distingue les entités suivantes :

- SMD avec dysplasie unilignée (DU)
- SMD avec dysplasie multilignée (DM)
- SMD - sidérobastes en couronne (RS : *ring sideroblasts*) avec dysplasie unilignée
- SMD - RS avec dysplasie multilignée
- SMD - Excès de blastes (EB) avec dysplasie unilignée
- SMD - EB avec dysplasie multilignée
- Syndrome 5 q-
- SMD inclassables dont les ICUS : *idiopathic cytopenia of undetermined significance*.

La classification des SMD est biologique, cytologique ET cytogénétique. Elle repose sur une analyse morphologique qualitative et quantitative et prend en compte les anomalies médullaires ET sanguines.

Recommandations pour l'analyse des dysplasies et le décompte des blastes

Quantification de la dysplasie

Le terme dysplasie est utilisé si :

- plus de 10 % des cellules de la lignée sont dystrophiques ;
- au moins 3 mégacaryocytes sont dystrophiques ;
- présence d'au moins 15 % de sidérobastes en couronne (coloration de Perls) ou d'au moins 5 % s'il existe une mutation de *SF3B1* (révision 2016 de la classification des SMD).

Quantification des blastes

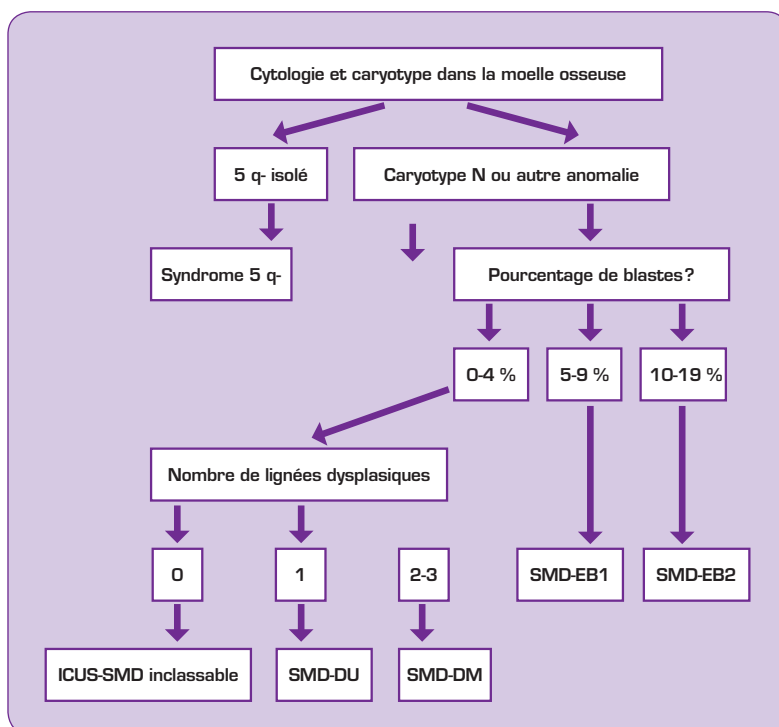
Le décompte doit être effectué sur (au moins) 200 cellules sanguines ou 500 cellules médullaires. L'absence ou la présence de corps d'Auer doit être précisée. NB : il peut y avoir plusieurs bâtonnets d'Auer dans une cellule, sans que cela soit un « fagot » ; il s'agit également d'un signe de dysplasie.

Attention, une dysplasie peut être observée dans d'autres circonstances que les SMD : infection à VIH, traitement par mycophénolate mofetil ou Cellcept® (PNN dégranulés), traitement par azathioprine ou Imurel® (dysplasie mégacaryocytaire), carences en vitamine B12.

Comment classer en pratique ?

Cf. figure 1.

Figure 1.
Comment classer un SMD ?



Évaluation du pronostic

Elle repose sur le score IPSS-R (*Revised International Prognostic Scoring System*) prenant en compte le pourcentage de blastes médullaires, les anomalies cytogénétiques et le niveau de(s) cytopénie(s). Des calculateurs ont été élaborés pour établir ce score (www.mds-foundation.org), permettant de catégoriser le risque du patient (très faible, faible, intermédiaire, élevé, très élevé), chaque catégorie étant associée à une durée de survie (ou évolution vers une leucémie aiguë myéloïde) estimée.

De plus en plus aujourd'hui, sont effectuées des recherches de mutations (*TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *ASXL1*) en biologie moléculaire, grâce aux nouvelles stratégies de séquençage (technologie NGS : *Next generation Sequencing*). La présence de l'une de ces mutations déplace la catégorie pronostique du patient d'un niveau. L'intérêt de préciser le pronostic par la recherche de ces mutations est l'optimisation de la prise en charge des patients.

Un immunophénotypage sur moelle osseuse peut également être réalisé, à la recherche d'un clone HPN concernant 1 à 2 % des patients (SMD à moelle hypoplasique).

Une nouveauté est l'évaluation de la dysplasie par cytométrie en flux (CMF) dont le rôle diagnostique est majeur ; mais il est également pronostique et serait prédictif de la réponse au traitement (en cours d'évaluation). Les deux « paramètres » les plus utilisés grâce à la CMF sont le score d'Ogata et le Red-score (pour la maturation érythroïde).

L'immunophénotypage sur le sang a un grand intérêt diagnostique, notamment pour la leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC), en permettant l'évaluation du pourcentage relatif de monocytes « classiques » et « non-classiques ».

À retenir

Le diagnostic d'un SMD repose sur la cytologie sanguine et médullaire, les examens de cytogénétique, éventuellement associés à la cytométrie en flux. L'établissement du pronostic d'un SMD repose sur la cytogénétique et la biologie moléculaire. |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE

biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

source

D'après la communication de Valérie Bardet (Boulogne-Billancourt), lors du 32^e colloque Acorata « l'obligation de prestation de conseil en biologie médicale », Paris 27 mai 2016.

***Helicobacter pylori*: actualités et nouvelles recommandations thérapeutiques**

L'infection à *H. pylori* (Hp) est la 2^e infection bactérienne chronique la plus répandue au monde, après la carie dentaire. De nouvelles recommandations thérapeutiques ont été émises, afin d'adapter la stratégie au développement de la résistance des souches aux antibiotiques et à la disponibilité du bismuth.

La prévalence de l'infection est actuellement d'environ 20 %, en diminution en raison de l'amélioration des conditions d'hygiène. La contamination se fait exclusivement par contact interhumain, via la salive, des vomissements, une diarrhée.

Clinique

La transmission se fait dans l'enfance, le plus souvent par les parents ou des camarades de jeu. Une fois l'infection contractée, s'installe une gastrite aiguë (dans 100 % des cas). Hp reste à la surface de la paroi de l'estomac et provoque une réaction inflammatoire qui, selon son intensité et sa localisation, aura des conséquences différentes tout au long de la vie.

Environ 90 % des personnes développent une pangastrite chronique asymptomatique qui évolue lentement vers la guérison ; Hp disparaît entre l'âge de 50 à 70 ans, hormis chez 0,01 % de ces patients qui feront un lymphome du MALT.

Chez les 10 % restants, des conséquences de l'infection vont survenir, selon la localisation de la bactérie dans l'estomac :

- gastrite à prédominance antrale : évoluera vers un ulcère duodénal dans 10 % des cas ou vers une atrophie glandulaire ;
- gastrite à prédominance fundique : évoluera le plus souvent vers une atrophie glandulaire (rarement, elle restera asymptomatique).

L'atrophie glandulaire (survenant dans 50 % des cas) évoluera, soit vers un ulcère gastrique (3 % des cas), soit vers une métaplasie intestinale, une dysplasie, puis un cancer gastrique (dans 1 % des cas).

Circonstances diagnostiques

Il existe une indication à une endoscopie digestive haute

Des biopsies de la muqueuse gastrique sont systématiquement réalisées et le diagnostic est porté par l'histologie

En l'absence d'endoscopie, dépistage d'Hp chez un patient asymptomatique

Il s'agit alors d'une stratégie plus volontariste d'un médecin qui le demande, en général, lorsqu'il existe des antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré ou un projet de chirurgie bariatrique, ou pour un contrôle d'éradication.

Les méthodes diagnostiques non invasives utilisées sont le test à l'urée marquée au ¹³C, une sérologie IgG ou la recherche d'antigène dans les selles.

Le test à l'urée marquée au ¹³C identifie une infection active avec d'excellentes performances. Il est utilisable pour le diagnostic et est fortement recommandé pour le contrôle de l'éradication. Le sujet doit être à jeun depuis la veille, au repos, sans boire, ni manger, ni fumer pendant le test. Il doit avoir arrêté tout traitement antibiotique au moins 4 semaines avant et tout anti-sécrétoire (IPP, anti-H2) au moins 2 semaines avant le test, ainsi que d'éventuels anti-acides et pansements gastro-intestinaux (Maalox®, Rennie®, Smecta®...) depuis 24 heures minimum.

La sérologie a de bonnes performances chez les patients infectés mais ne permet pas de dire si l'infection est encore active ou non (bactérie toujours présente ou trace sérologique ?). En pratique, un patient jamais détecté ni traité chez qui une sérologie est trouvée positive, peut être traité.

En revanche, la sérologie n'a aucune place dans le contrôle de l'éradication (elle sera toujours positive).

Traitement

Lorsque le diagnostic d'infection à *Hp* est posé, l'évolution est inconnue (il n'existe pas de facteurs prédictifs), d'où une stratégie de traitement systématique d'éradication.

Les recommandations de 2012 du GEFH (Groupe d'Études Français des *Helicobacter*) ont été révisées en 2015 (recommandations européennes) afin d'adapter la stratégie thérapeutique à la prévalence de la résistance des souches à la clarithromycine et à la lévofloxacine et à la disponibilité du bismuth.

Pourquoi changer le traitement d'éradication ?

Le traitement de première ligne doit permettre 90 % d'éradication, ce qui n'était pas le cas du traitement séquentiel initialement proposé (moins de 87 % d'éradication).

Le principe de l'antibiothérapie contre *H. pylori* est d'utiliser une combinaison d'antibiotiques sur une durée prolongée, d'augmenter le pH durant le traitement pour amener les formes quiescentes à se répliquer (grâce à de fortes doses d'IPP) et d'utiliser du métronidazole à forte dose et pour une période prolongée.

Traitement de première ligne

Le GEFH propose deux alternatives thérapeutiques répondant au critère requis pour éradiquer l'infection (> 90 % d'éradication) :

- quadrithérapie Oméprazole-Bismuth-Métronidazole et Tétracycline (O-BMT) (3 gel x 4/j) + oméprazole 20 mg x 2/j pendant 10 jours (91 % d'éradication) ; ce traitement nécessitant 4 prises/j, plutôt après les repas, devrait plutôt être laissé à l'initiative des gastroentérologues ;

- traitement concomitant : amoxicilline 1 g x 2/j + clarithromycine 500 mg x 2/j + métronidazole 500 mg x 2/j + IPP pendant au moins 10 jours (oméprazole/rabéprazole/ ésoméprazole à 20mg x 2/j, lansoprazole à 30 mg x 2/j ou pantoprazole à 40 mg x 2/j) (93 % d'éradication).

La tolérance est globalement moins bonne que celle du traitement séquentiel avec notamment, pour le traitement concomitant, des diarrhées (26 % des cas), des nausées (13 % des cas), un goût métallique (35 % des cas) et des douleurs abdominales (7 % des cas).

Il est conseillé d'effectuer autant que possible un antibiogramme ; un espoir réside dans le développement de la PCR qui permettra de déterminer la résistance à certains antibiotiques.

Traitement après un échec d'éradication

Il convient d'employer le traitement non utilisé en première ligne ; en cas de quadrithérapie utilisant la clarithromycine, préférer 14 jours de traitement et augmenter la dose d'amoxicilline à 3 g/j. |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE

biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

source

D'après la communication de Dominique Lamarque (Boulogne-Billancourt), lors du 32^e colloque Acorata « L'obligation de prestation de conseil en biologie médicale », Paris 27 mai 2016.



| *Helicobacter pylori*

Quel bilan doit-on effectuer devant une suspicion de maladie auto-immune hépatique ?

Le dialogue clinico-biologique constitue la pierre angulaire du diagnostic et du suivi des maladies auto-immunes (MAI). Le biologiste doit bien connaître les limites et les pièges des tests qu'il utilise.

Il doit pouvoir guider le clinicien si nécessaire, dans le choix des investigations complémentaires et l'interprétation des résultats, tout en sachant qu'aucun auto-Ac n'est constant dans une MAI, ni spécifique à 100 %.

Les maladies auto-immunes (MAI) sont des affections au cours desquelles les lésions des organes cibles résultent du déclenchement d'une réponse immunitaire dirigée contre des autoantigènes. Les MAI hépatiques sont les cholestases chroniques auto-immunes (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive, les formes mixtes ou overlap syndrome, les cholangites auto-immunes) et les hépatites auto-immunes (HAI). Ces maladies, peu fréquentes, sont multifactorielles, dépendant de facteurs génétiques, environnementaux, de la présence d'auto-anticorps...

Le diagnostic des MAI du foie (CBP, HAI) repose sur un ensemble de signes cliniques, histologiques et biologiques. La présence d'auto-Ac fait partie des critères diagnostiques : elle corrobore le diagnostic lorsque le tableau clinique est typique et l'oriente s'il est incomplet ou atypique. S'il n'y a pas de concordance entre les signes cliniques et les résultats des auto-Ac, le dialogue entre cliniciens prescripteurs et biologistes permet d'en trouver les causes, voire de réorienter le diagnostic. Ce dialogue concerne la prescription, les performances des tests et l'interprétation des résultats.

- au plan clinique : une asthénie, un ictère, un prurit... ;
- au plan anatomopathologique : une inflammation portale et une nécrose segmentaire et focale des canaux interlobulaires ;
- au plan biochimique : PAL > 2N, GGT > 2N, bilirubine > 2N et IgM augmentées,
- la présence d'auto-Ac : Ac anti-mitochondries 2, Ac anti-gp-210, Ac anti-sp100, pouvant apparaître plusieurs années avant les premiers signes hépatiques.

Les Ac anti-mitochondries 2 (M2) sont intégrés dans les critères diagnostiques de la CBP en raison de leur excellente performance (sensibilité 90 à 95 %, spécificité > 95 %).

En l'absence d'Ac anti-M2 au cours d'une cholestase inexplicquée, la recherche d'Ac anti-nucléaires (ANA) doit être réalisée pour dépister :

- des Ac anti-membrane nucléaire (anti-gp210),
- des dots nucléaires (anti-sp100) associés à la CBP.

Les Ac anti-gp210 ont une sensibilité de 25 à 30 % (ils peuvent être présents dans les CBP séro-négatives c'est-à-dire sans Ac anti-M2) et une spécificité > 99 % ; ils ont également une valeur pronostique péjorative : ils sont un facteur de risque de progression vers l'insuffisance hépatique.

Les Ac anti-sp100 ont une sensibilité de 20 à 30 % ; leur valeur pronostique est beaucoup plus incertaine que celle des anti-gp210.

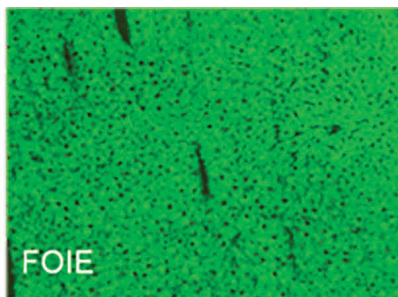
L'association d'Ac anti-gp210 et d'Ac anti-sp100 est de très mauvais pronostic, avec 30 % de stade cirrhose dès le

La juste prescription

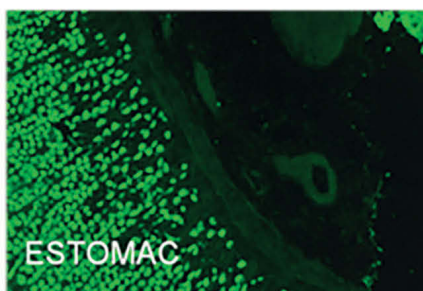
En cas de suspicion de cirrhose biliaire primitive (CBP)

La CBP est une maladie cholestatique chronique du foie caractérisée par :

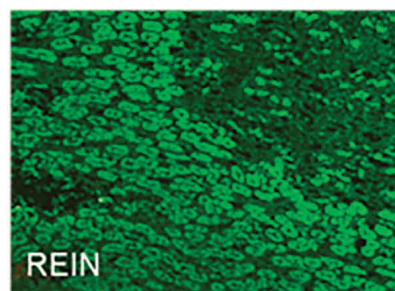
Anticorps anti-M2 sur triple substrat



Foie : fluo peu dense
granité cytoplasmique



Estomac : cellules pariétales****
avec fines stries dans le tissu musculaire



Rein : fluo granitée niveau des
tubules distaux D > P1 et P2 > P3

diagnostic (RR = 18), 40 % de risque de transplantation hépatique (RR = 5) et 30 % de risque de décompensation œdémato-ascitique (RR = 17).

En cas de suspicion d'HAI

Les HAI se caractérisent :

- au plan clinique : par une asthénie, un ictère, un prurit... de début insidieux, atteignant plus souvent la femme âgée de 10 à 25 ans ou de 45 à 70 ans pour l'HAI-1, et l'enfant de 2 à 14 ans pour l'HAI-2. Les HAI peuvent s'accompagner de manifestations systémiques de type arthralgies ou arthrites ;
- au plan anatomopathologique : par une hépatite chronique active avec inflammation portale, fibrose et nécrose hépatocytaire ;
- au plan biochimique : par une cytolysé hépatique (ASAT, ALAT de 3 à 20 fois la valeur supérieure de la normale) et une augmentation des IgG ;
- la présence d'auto-Ac :

HAI-1 : Ac antinucléaires (ANA), Ac anti-muscle lisse (anticâbles d'actine), Ac anti-SLA (*soluble liver antigen*)

HAI-2 : Ac anti-LKM-1 (*liver kidney microsome*), Ac anti-LC-1 (*liver cytosol*).

D'autres Ac peuvent être utiles : Ac anti-récepteur à l'asialoglycoprotéine (ASGPR) peu utilisés (seulement lorsque les Ac principaux sont absents) ou, exceptionnellement, Ac anti-M2 (ou AMA2), marqueurs d'HAI chez l'enfant.

La présence d'ANA à titre significatif est fréquente (c'est un critère d'HAI-1 ; sensibilité : 70 %), mais elle est peu spécifique et sans valeur pronostique.

La positivité des ANA doit faire rechercher les Ac anti-ADNn, présents dans 25 % des HAI sans lupus associé.

De même, la présence d'Ac anti-muscle lisse doit faire rechercher les Ac anti-actine (sensibilité : 85 %, spécificité : 80 %) pour le diagnostic, mais ils sont sans valeur pronostique.

Enfin, un bilan d'autoAc négatif en IFI doit faire rechercher les Ac anti-SLA lorsque le contexte est évocateur (d'où l'importance des renseignements cliniques). En effet, les Ac anti-SLA ont une sensibilité de 15 à 30 % et une spécificité de 98 % pour l'HAI : ils permettent de reclasser 20 % des hépatites cryptogéniques en HAI-1 et sont positifs dans 20 % des formes mixtes (CBP-HAI). Ils ont, de plus, une valeur pronostique (confirmée dans une méta-analyse de 2015) : ils sont associés à un risque de décès multiplié par 3 et un risque de rechute à l'arrêt du traitement multiplié par 2.

Performance des tests

La sensibilité et la spécificité des tests dépendent de la nature et de la qualité des Ag, ainsi que des techniques utilisées.

L'IFI sur foie/rein/estomac de rat (triple substrat) présente l'Ag sous sa forme native. C'est la technique indispensable de

première intention (*gold standard*, bien que non standardisée). Elle permet la détection de l'ensemble des marqueurs d'intérêt pour les hépatopathies auto-immunes (anti-M2, anti-LKM1, anti-LC1, anti-muscle lisse de type actine, anti-nucléaires), à l'exception des Ac anti-SLA.

Tous les aspects de fluorescence positifs en technique IFI doivent être confirmés par une autre technique, cette confirmation ayant été rendue possible par l'identification des cibles antigéniques (sauf pour les ANA pour lesquels les cibles sont nombreuses ; seuls les Ac anti-ADNn seront recherchés si les ANA sont positifs). Les techniques de confirmation les plus utilisées sont l'Elisa, les immunodots, la technologie Luminex® ou la chemiluminescence.

Le principal problème réside dans la diversité des Ag utilisés (Ag purifié, protéine recombinante, peptide synthétique), car les résultats dépendent de la nature et de la qualité de ces Ag (pureté, stabilité, réactivité, orientation moléculaire).

NB :

- le typage de l'Ac anti-muscle lisse est obligatoire car les Ac anti-muscle lisse non actine n'ont aucune spécificité vis-à-vis des MAI ;
- la positivité des Ac anti-LKM1 doit faire rechercher les Ac anti-LC1 par une technique autre que l'IFI (les anti-LC1 sont difficiles à identifier lorsqu'ils sont associés aux anti-LKM1) ;
- anti-LKM1 sensibilité : 85 % ;
- anti-LC1 sensibilité : 30 à 40 % associés aux anti-LKM1 ou isolés (10 % des HAI-2).

Suivi des MAI

Les Ac ayant un intérêt dans le suivi des MAI hépatiques sont les Ac anti-LKM1, les Ac anti-LC1 et les Ac anti-ASGPR (dans les HAI-2) : ils se négativent en période de rémission et se repositivent en cas de rechute. De fait, en l'absence de standard de référence, il est important que le suivi des titres de ces Ac se fasse dans le même laboratoire.

A contrario, certains autoAc ne sont d'aucune utilité pour le suivi : c'est le cas des Ac anti-mitochondries et des Ac anti-actine.

Interprétation : les pièges diagnostiques

L'absence d'Ac n'exclut pas le diagnostic de MAI

Les Ac ne sont pas constants au cours d'une MAI : par exemple, 5 % des patients ayant une CBP n'ont pas d'anti-M2 (CBP séro-négatives ou cholangites autoimmunes). Toutefois, dans plus de la moitié de ces 5 %, il existe des Ac spécifiques (anti-M2 positifs par Western blot, anti-gp210, anti-sp100).

De plus, les Ac peuvent être absents au début de la maladie et apparaître par la suite. Ainsi, les titres des Ac anti-LKM1 et des anti-LC1 varient avec le stade de la maladie : en phase aiguë, ils peuvent être absents ou de titre faible ; en phase chronique, leur titre est élevé ; en phase cirrhotique, il est très élevé.

La présence d'Ac n'est pas synonyme de MAI

Ces auto-Ac sont en général demandés pour établir un diagnostic de MAI hépatique (ou pour l'exclure), mais ils peuvent être trouvés dans les hépatites médicamenteuses, les hépatopathies autoimmunes, les rejets d'allogreffe hépatique et les hépatites virales (l'hépatite virale C est la première cause de détection de ces auto-Ac).

Situations physiopathologiques au cours desquelles peuvent être détectés les auto-Ac :

- **Auto-réactivité physiologique** : ANA positifs chez 5 % des sujets sains.

- **Médicaments** : environ 80/1 200 médicaments hépatotoxiques s'accompagnent d'auto-Ac, principalement de type ANA (β bloquants, anti-épileptiques, statines) et anti-muscle lisse (nitrofurantoïne, fénofibrate, α méthyl-dopa) ; des Ac anti-mitochondrie 6 (anti-monoaminoxidase B) peuvent être responsables d'une hépatite à l'iproniazide.

- **Infections** : les ANA peuvent être détectés au cours des infections chroniques (hépatite C, VIH, endocardites) et des infections aiguës (virus d'Epstein Barr, Parvovirus B19).

Dans l'hépatite virale C, la prévalence globale des auto-Ac est très variable (15 à 65 %), dépendant de la population et du seuil de positivité utilisé pour la détection. En effet, pour l'IFI sur triple substrat, le seuil de détection utilisé en France est la dilution au 1/40^e ; elle peut être abaissée au 1/20^e ou au 1/10^e pour les Ac anti-LC1 chez l'enfant ; en revanche, le seuil de positivité considéré pour les ANA et les anti-ML est au 1/80^e. Dans les études américaines, c'est la dilution au 1/40^e qui est utilisée dans les critères diagnostiques des HAI pour les ANA et les anti-ML, ce qui explique la variabilité des pourcentages retrouvés dans les études américaines et européennes.

Ainsi, sont détectés au cours de l'hépatite virale C, des anti-ML non actine dans 4 à 78 % des cas, des ANA (4 à 54 %), des anti-LKM1 (0 à 13 %), des anti-SLA (0 à 10 %), des anti-actine (0,5 à 3 %), des AMA2 (0 à 3 %), des anti-LC1 (0 à 0,5 %). Le diagnostic différentiel est difficile car l'hépatite virale C avec auto-Ac isolés est fréquente, mais il existe de véritables chevauchements HAI/ hépatite virale C (très rares) générant des problèmes de traitement (antiviral ou corticoïdes).

Ce diagnostic différentiel repose sur l'utilisation de la grille de score diagnostique des HAI. Il ne pourra être amélioré qu'avec l'apparition de tests permettant de différencier les auto-Ac en fonction de leur étiologie virale ou auto-immune (identification précise des cibles antigéniques). En pratique, la présence d'un titre élevé d'Ac et d'une histologie compatible « hépatite virale C-HAI », conduit à ne pas traiter par interféron.

Dans l'hépatite chronique à virus Delta peuvent être détectés des Ac anti-cardiolipide et des anti-LKM3 (ou anti-uridine diphosphates glucuronyl transférase 1).

- **Rejets d'allogreffe hépatique** : des ANA et des Ac anti-ML non actine sont retrouvés dans 71 à 100 % des rejets chroniques (ils peuvent être détectés avant le rejet) ; des Ac anti-ML non actine sont parfois détectés dans les rejets aigus.

- **Cancers** : des Ac anti-actine sont présents dans 80 % des cholangiocarcinomes.

Les auto-Ac peuvent être présents avant les signes cliniques de MAI

C'est notamment le cas des Ac anti-M2, en l'absence de signe clinique ou biologique de CBP. Selon une étude épidémiologique menée à l'hôpital Saint-Antoine, 20 % des patients anti-M2+ ont un diagnostic de CBP dans les 5 ans suivant la découverte de l'Ac.

Après transplantation hépatique, la positivité des auto-Ac (principalement anti-ML) est un facteur de risque de développer une HAI *de novo* dans les 18 mois (Avitzur, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007).

MAI associée à d'autres auto-Ac

Les MAI peuvent être associées à d'autres Ac que les Ac spécifiques.

Les critères d'overlap (formes mixtes)

sont ceux de Chazouillères (*Hepatology*, 1998) :
2 des 3 critères de CBP associés à 2 des 3 critères de HAI.

Critères de CBP :

- Ac anti-M2+,
- Phosphatase alcaline > 2N ou gamma GT > 5N,
- lésions des canaux biliaires.

Critères d'HAI :

- ALAT > 5N,
- IgG > 2N ou Ac anti-HML +,
- Inflammation portale, nécrose hépatocytaire.

CBP

La présence d'Ac anti-ANA, d'ANCA, d'anti-ML est non spécifique. En revanche, les Ac anti-actine, anti-SLA, et anti-ADNn évoquent une forme mixte (10 % des CBP sont associées à une HAI).

Dans les formes mixtes : sont détectés 25 % d'anti-actine, 25 % d'anti-ADNn et 15 à 30 % d'anti-SLA, associés à des anti-M2.

Des Ac anti-centromères peuvent aussi être détectés au cours d'une CBP, signant un syndrome de Reynolds (CBP + CREST) avec une sensibilité de 15 à 20 % (15 % de syndrome CREST dans les CBP). Peu de données sont disponibles concernant leur valeur pronostique, mais la progression de la maladie hépatique est plus lente lorsqu'elle est associée à une sclérodermie et les Ac anti-centromères pourraient prédire une évolution vers l'hypertension portale.

HAI

- Des Ac anti-M2 peuvent être détectés chez l'enfant (très rarement) ;
- des anti-ADNn sont retrouvés dans 25 % des HAI-1 ;
- des anti-Ro52 (SSA52) sont détectés au cours de pathologies non hépatiques : ils n'ont aucun rôle démontré dans les MAI hormis les cas de lupus néonataux ; ils ont été décrits dans le lupus érythémateux systémique et le Sjögren (associé aux anti-SSA60) ainsi que dans les myosites (associé aux anti-JO1). Au cours des pathologies hépatiques auto-immunes, il existe une association privilégiée entre anti-Ro52 et anti-SLA dans l'HAI (77 %) ; ils semblent alors indépendamment associés à un mauvais pronostic.

Conclusion

D'une façon générale, la présence d'auto-Ac est un élément essentiel du diagnostic de CBP et d'HAI.

Certains Ac sont des marqueurs de sévérité (Ac anti-SLA, anti-gp210, anti-ASGP-R...). Leur recherche après transplantation hépatique peut aider au diagnostic de rejet ou d'HAI *de novo*, mais leur présence ne signifie pas nécessairement l'existence d'une maladie auto-immune du foie et doit être interprétée en fonction du contexte clinique, des données biologiques, histologiques, des sérologies virales et des prises médicamenteuses. |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE

biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

source

D'après la communication de Catherine Johanet (CHU Saint-Antoine, Paris), lors du 32^e colloque Acorata « L'obligation de prestation de conseil en biologie médicale », Paris 27 mai 2016.

La fièvre récurrente mondiale revient en Europe

Plusieurs publications récentes font état, en Europe, de cas de fièvre récurrente à poux, appelée aussi fièvre récurrente mondiale, chez les réfugiés d'Afrique de l'est, en particulier de l'Erythrée.

La fièvre récurrente mondiale, qui était très répandue dans le monde autrefois, autant que les poux, est une maladie infectieuse due à *Borrelia recurrentis* transmise par les poux et par certaines tiques (Argasidae, ornithodores) (figure 1). La fièvre récurrente à poux était cosmopolite, alors que les fièvres récurrentes à tiques sont nombreuses mais variées selon les régions (tableau I).

Une maladie historique

Des épidémies massives de fièvres récurrentes à poux sont survenues en Afrique et en Eurasie depuis très longtemps puis ont peu à peu régressées. Par ailleurs, des épidémies épisodiques ont encore été signalées survenues en Europe au XIX^e siècle, sans doute à partir de la Russie, avec une mortalité de 2 à 40 % des patients.

Lors des conflits de l'Ex-Yougoslavie, est réapparu le typhus épidémique, également transmis par le pou, mais dû à une autre bactérie (*Rickettsia prowazekii*), ce qui est différent de la fièvre récurrente mondiale. Des épidémies de typhus récentes ont été observées ; la plus importante depuis la Seconde Guerre mondiale) au Burundi et une petite épidémie en Russie en 1997. Actuellement, la fièvre récurrente à poux semble limitée à quelques foyers en Afrique (Éthiopie, Soudan et Rwanda) ainsi que dans certaines zones de la Cordillère des Andes.



Figure 1. *Ornithodore*

Cependant, la survenue de nouvelles épidémies n'est pas impossible, dans des contextes de famine, de guerres, ou de catastrophes naturelles. En effet, ces circonstances entraînant des migrations de population et l'établissement de camps de réfugiés dans des conditions rudimentaires d'hygiène, favorisent ainsi la pullulation des poux, d'autant que la résistance des poux et des tiques aux traitements acaricides semble augmenter.

Transmission par écrasement

L'agent pathogène de la fièvre récurrente mondiale est une bactérie, *Borrelia recurrentis*, qui a été observée pour la première fois par Otto Obermeier en 1867, mais est restée peu étudiée jusqu'à dans les années 1980, par manque

de possibilité de la cultiver. Vers 1990, la mise au point d'un milieu de culture approprié a permis de caractériser des dizaines de souches provenant de patients atteints de fièvre récurrente à poux. Les tests d'hybridation d'ADN ont montré une forte similitude entre les isolats de 18 souches cultivées de *B. recurrentis* mais non avec d'autres *Borrelia*, comme celles associées à la maladie de Lyme (due à *Borrelia burgdorferi*). Les premiers séquençages génétiques ont révélé une grande proximité avec *Borrelia duttonii*, agent des fièvres récurrentes régionales à tiques.

La transmission de la bactérie à l'homme est réalisée par les poux du corps (figure 2) et plus rarement par les poux de tête ou éventuellement par des tiques. Après avoir piqué un sujet infesté, les spirochètes traversent le tube digestif et se développent dans l'hémolymphe en y restant enfermés. De ce fait, la transmission ne s'effectue ni par piqûre, ni par déjections, mais par écrasement du pou, ce qui libère le liquide coelomique contenant les *Borrelia*, qui pénètrent alors dans l'organisme au niveau des excoriations cutanées ou des conjonctives.



Figure 2. *Pediculus humanus* (pou de corps)

Tableau I. Les principales fièvres récurrentes (R : rongeurs ; H : Homme)

géographie	<i>B. = Borrelia</i>	Vecteur : O. = ornithodore	hôte
Europe, Maghreb	<i>B. hispanica</i>	<i>O. erraticus</i>	R
Maghreb, Afr. Ouest	<i>B. crocidurae</i>	<i>O. sonrai</i>	R
Caucase, Moyen-Orient	<i>B. caucasica</i>	<i>O. verrucosus</i>	R
USA (ouest)	<i>B. hermsii</i> , <i>B. parkeri</i>	<i>O. hermsi</i> , <i>O. parkeri</i>	R
USA, Canada, Bolivie	<i>B. turicatae</i>	<i>O. turicata</i>	R
Chine, Moyen-Orient, ex-URSS	<i>B. persica</i>	<i>O. tholozani</i>	R, H.
Amérique centrale et du sud			
Asie	<i>B. venezuelensis</i>	<i>O. rudis</i>	R, H.
Afrique (centre et est)	<i>B. latyschewii</i>	<i>O. tartakowski</i>	R
Afrique (est)	<i>B. duttoni</i>	<i>O. moubata</i>	H.
	<i>B. graingeri</i>	<i>O. graingeri</i>	R.
Afrique de l'ouest	<i>B. recurrentis</i>	<i>Pediculus humanus</i>	H.

température en °C

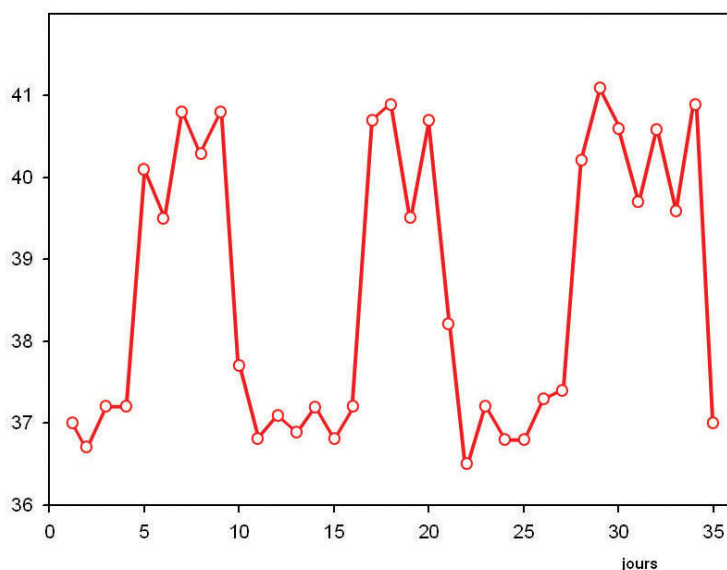


Figure 3. Aspect typique d'une fièvre récurrente

Des récurrences d'une semaine

L'aspect clinique de la fièvre récurrente à poux est très particulier. En effet, après une incubation de 1 à 10 jours, survient brutalement une fièvre à 40 °C, avec des baisses le matin à 38 °C et des montées à 40 °C le soir. En outre, le patient se plaint de douleurs abdominales et de violentes céphalées avec une photophobie, des myalgies, des rachialgies et des douleurs thoraciques « en corset ».

L'examen clinique retrouve un patient couché en chien de fusil, du côté opposé à la lumière, avec un faciès vultueux, un subictère, un léger exanthème maculo-pétéchial sur le cou et le tronc et une hépatosplénomégalie, mais il n'y a pas de tufos. Cet épisode de fièvre correspond à la bactériémie et les rémissions à la phase de séquestration de la bactérie dans les organes profonds, où elle peut survivre, cachée dans certains organes (dont le cerveau). Si l'hygiène générale et la lutte contre les poux semblent protéger contre le risque de contamination, une fois que la *Borrelia* a pénétré dans l'organisme, elle doit être considérée comme potentiellement très pathogène pour l'individu infecté.

Au bout d'une semaine, la température chute à 37 °C, avec une crise urinaire, sudorale et diarrhéique. Le patient se sent mieux mais reste insomniaque. Mais, au bout d'une semaine, les symptômes réapparaissent de façon identique, expliquant le terme de « fièvre récurrente ». Puis, selon les cas, plusieurs récurrences peuvent ainsi se succéder (figure 3) ou alors les symptômes peuvent regresser et disparaître.

Mais parfois, des complications peuvent survenir dans la sphère génitale, oculaire ou hépatique, dont l'évolution, en l'absence de traitement, était fatale dans 10 % à 50 % des cas par hépatonéphrite aigue. Sous traitement antibiotique, la mortalité n'est que de 1 % à 5 %, mais les complications oculaires (irido-cyclite, névrite optique) peuvent néanmoins apparaître.

Antibiotiques et épouillage

Le diagnostic est essentiellement clinique en zone d'endémie. Il faut cependant éliminer les autres causes de fièvre fréquentes dans ces pays, comme

le paludisme (fièvre tierce), la leptospirose (fièvre irrégulière avec hépatomégalie), le typhus (état stuporeux et éruption cutanée) ou encore la fièvre jaune (faciès vultueux puis ictère franc cutanéomuqueux, et syndrome hémorragique).

Le diagnostic est évoqué sur le bilan biologique, devant une anémie, une polynucléose neutrophile et une cytolysé hépatique et confirmé par la mise en évidence des spirochètes dans le sang au microscope (figure 4). La PCR peut être utile dans cette indication, mais sa technique et son coût la rendent difficilement utilisable en zone d'endémie, en dehors des gros centres hospitaliers.

Le traitement est basé sur les antibiotiques *per os* pendant quelques jours (tétracycline, érythromycine, bêta-lactamines ou macrolide). En outre, il faut désinsectiser les vêtements des patients et leur environnement proche. La prophylaxie consiste à maintenir un niveau d'hygiène correcte dans les populations exposées.

Déclaration d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

PATRICE BOURÉE^{1,2}, ALIRÉZA ENSAF¹

1. Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Cochin

2. Institut A. Fournier, 75014 Paris

sources

Cutler SJ. Relapsing fever borreliae. A global Review. Clin Lab Med 2015; 35:847-65

- Goldenberger D et al. Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis*) in an Eritrean refugee arriving in Switzerland, August 2015. Euro Surv, 2015; 20 (32): 1-4

- Wiltling KR et al. Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis*) in asylum seekers from Eritrea, the Netherlands, July 2015. Euro Surveill. 2015; 20(30):pii:21196.

- Yimer M et al. Louse-borne relapsing fever profile at Felegehiwot referral hospital, Bahir Dar city, Ethiopia: a retrospective study. BMC Res Notes. 2014; 7(1):250

- Antimori S et al. Louse-borne relapsing fever among East African refugees in Europe. Travel Med Infect Dis 2016; 14:110-4

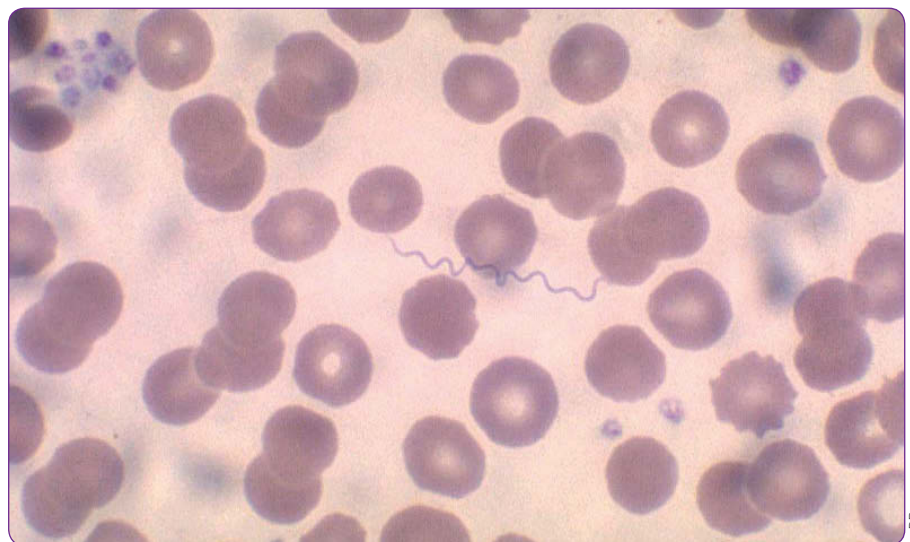


Figure 4. Borrélia sur un frottis sanguin

Prélèvement à la source de l'impôt sur le revenu

Ce qui va probablement être la dernière réforme importante du quinquennat vient d'être annoncée: le ministère des Finances et des Comptes publics vient de publier le second point d'étape* s'agissant de la mise en place, à l'horizon 2018, du prélèvement à la source de l'impôt sur le revenu.

Cette réforme concernera plus de 98 % des foyers : salariés du privé, fonctionnaires, bénéficiaires de revenus de remplacement (pensions de retraite, allocation de chômage), indépendants (commerçants, professions libérales, agriculteurs) et propriétaires de revenus fonciers.

Les biologistes étant, notamment, profession libérale soumis aux BNC (bénéfices non commerciaux), gérants, associés ou non, minoritaires ou majoritaires de SELARL, ou salariés de sociétés de capitaux, et employeurs, sont concernés par l'ensemble des dispositions de cette réforme.

L'administration fiscale transmettra au salarié et à l'employeur un taux de prélèvement au second semestre 2017 (sur la base des revenus perçus en 2016). Dès le mois de janvier 2018, ce taux sera appliqué au salaire. Par la suite, si le revenu diminue en cours d'année, le montant du prélèvement mensuel diminuera dans la même proportion (et inversement si le revenu augmente). Attention, ce taux de prélèvement sera actualisé en septembre 2018. Toutefois, il pourra être mis à jour en cours d'année en cas de changement de situation (mariage, naissance...), l'administration fiscale recalculant alors le taux de prélèvement avant de le transmettre à l'employeur.

L'employeur

Pour lui, la retenue à la source de l'impôt s'inscrit dans le cadre de la mise en place de la DSN (déclaration sociale nominative), actuellement en



La base de calcul du prélèvement à la source sera le salaire net imposable, qui est déjà calculé par les logiciels de paie et qui figure sur les bulletins mensuels de paye, ainsi que dans la déclaration annuelle des données sociales (DADS), réalisée chaque année en janvier, et dans la DSN.

La mise en place

- **printemps 2017** : les contribuables déclarent les revenus perçus en 2016, comme précédemment ;
- **septembre 2017** : l'administration fiscale transmet au salarié (*via* l'avis d'imposition) et à l'employeur (*via* le flux retour de la DSN) le taux de prélèvement applicable, calculé sur la base de la déclaration des revenus perçus en 2016, et intégré automatiquement dans le logiciel de paie ;

devant retenir la part imposable sur le salaire net à verser au titre de chaque mois (et qui est reversée à l'administration fiscale le mois suivant) :

- Seul le taux de prélèvement sera connu de l'employeur. Un même taux peut recouvrir des situations personnelles diverses.

La déclaration annuelle des revenus sera maintenue, afin de prendre en compte le barème progressif de l'impôt sur le revenu, l'ensemble des revenus perçus par le foyer fiscal, l'imputation de réductions ou l'octroi de crédits d'impôts.

GÉRARD GUEZ — gerardguez@orange.fr

*Point d'étape sur la mise en place du prélèvement à la source de l'impôt sur le revenu du 16 mars 2016 <http://proxy-pubminefi.diffusion.finances.gouv.fr/pub/document/18/20628.pdf>

29